

Makrozyklische Pyrimidine, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft makrozyklische Pyrimidinderivate, deren Verfahren 5 zur Herstellung sowie deren Verwendung als Medikament zur Behandlung verschiedener Erkrankungen.

Die Zyklin-abhängigen Kinasen (cyclin-dependent kinase, CDK) sind eine Enzymfamilie, die eine wichtige Rolle bei der Regulation des Zellzyklus spielt und 10 somit ein besonders interessantes Ziel für die Entwicklung kleiner inhibitorischer Moleküle darstellt. Selektive Inhibitoren der CDKs können zur Behandlung von Krebs oder anderen Erkrankungen, die Störungen der Zellproliferation zur Ursache haben, verwendet werden.

15 Rezeptortyrosinkinasen und deren Liganden, die spezifisch die Funktion von Endothelzellen regulieren, sind in entscheidender Weise an der physiologischen, wie auch der pathogenen Angiogenese beteiligt. Von besonderer Bedeutung ist hier das Vascular Endothelial Growth Factors (VEGF) / VEGF-Rezeptor System. In pathologischen Situationen, die mit einer verstärkten Neovaskularisation 20 einhergehen, wie z.B. Tumorerkrankungen, wurde eine erhöhte Expression von angiogenen Wachstumsfaktoren und ihrer Rezeptoren gefunden. Inhibitoren des VEGF/VEGF-Rezeptorsystems können die Ausbildung eines Blutgefäßsystems im Tumor inhibieren, damit den Tumor von der Sauerstoff- und Nährstoffversorgung abscheiden und somit das Tumorwachstum inhibieren.

25 Pyrimidine und Analoga sind bereits als Wirkstoffe beschrieben, wie beispielsweise die 2-Anilino-Pyrimidine als Fungizide (DE 4029650) oder substituierte Pyrimidinderivate zur Behandlung von neurologischen oder neurodegenerativen Erkrankungen (WO 99/19305). Als CDK-Inhibitoren werden unterschiedlichste 30 Pyrimidinderivate beschrieben, beispielsweise Bis(anilino)pyrimidinderivate (WO 00/12486), 2-Amino-4-substituierte Pyrimidine (WO 01/ 14375), Purine (WO 99/02162), 5-Cyano-Pyrimidine (WO 02/04429), Anilinopyrimidine (WO 00/12486) und 2-Hydroxy-3-N,N-dimethylaminopropoxy-Pyrimidine (WO 00/39101).

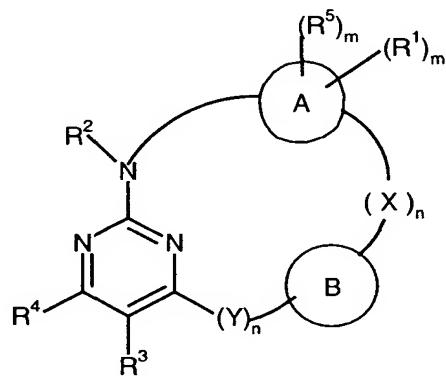
Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es Verbindungen bereitzustellen, die verbesserte Eigenschaften als die bereits bekannten Verbindungen haben.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass die erfindungsgemäßen Substanzen entweder Zyklin-abhängige Kinasen und VEGF-Rezeptortyrosinkinasen

5 oder Zyklin-abhängige Kinasen oder VEGF-Rezeptortyrosinkinasen bereits im nanomolaren Bereich inhibieren und somit die Proliferation der Tumorzellen und/oder die Tumorangiogenese inhibieren können. Damit unterscheiden sie sich deutlich von anderen bereits bekannten CDK-, oder VEGF-R Inhibitoren, wie z.B. Olomoucin und Roscovitin.

10

Es wurde nun gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel I



15

(I),

in der

A für C₃-C₁₂-Arylen oder C₃-C₁₈-Heteroarylen steht,

20 B für eine Bindung oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl, Phenyl-(CH₂)_p-R¹⁰, -(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂, -(CH₂)_pSO₃R⁸ oder mit der Gruppe-NR⁸R⁹, -NR⁸COR⁹, -NR⁸CSR⁹, -NR⁸SOR⁹, -NR⁸SO₂R⁹, -NR⁸CONR⁸R⁹, -NR⁸COOR⁹, -NR⁸C(NH)NR⁹R¹⁰, -NR⁸CSNR⁹R¹⁰, -NR⁸SONR⁹R¹⁰, -NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰, -COR⁸, -CSR⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂NR⁸R⁹, -SO₃R⁸, -CO₂R⁸,

		–CONR ⁸ R ⁹ , –CSNR ⁸ R ⁹ , –SR ⁸ oder -CR ⁸ (OH)-R ⁹ substituiertes C ₁ -C ₁₂ -Alkylen, C ₂ -C ₁₂ -Alkenylen, C ₂ -C ₁₂ -Alkinylen, C ₃ -C ₈ -Cycloalkylen, C ₃ -C ₁₂ -Heterocycloalkylen, C ₃ -C ₁₂ -Arylen oder C ₃ -C ₁₈ -Heteroarylen steht,
5	X und Y	jeweils unabhängig voneinander für Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe -NR ¹¹ -, -NR ¹¹ (CH ₂)-, -NR ¹¹ O-, -ONR ¹¹ -, =CR ⁶ R ⁷ , =C=O, =C=S, =SO, =SO ₂ , -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)O-, -OS(O)-, -S(O) ₂ O-, -OS(O) ₂ -, -CONR ⁸ -, -N(COR ⁸)-, -N(COOR ⁸)-, -N(CONR ⁸ R ⁹)-, -NR ⁸ CO-, -OCONR ⁸ -, -NR ⁸ C(O)O-, -CSNR ⁸ -, -NR ⁸ CS-, -OCSNR ⁸ -, -NR ⁸ CSO-, -SONR ⁸ -, -NR ⁸ SO-, -SO ₂ NR ⁸ -, -S(O) ₂ N(COR ⁸)-, -NR ⁸ SO ₂ -, -NR ⁸ CONR ⁹ -, -NR ⁸ CSNR ⁹ -, -NR ⁸ SONR ⁹ -, -NR ⁸ SO ₂ NR ⁹ -, -NR ⁸ C(O)NR ⁹ - oder -NR ⁸ C(S)NR ⁹ - stehen,
10	R ¹ und R ⁵	jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkenyl, C ₁ -C ₆ -Alkinyl, C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl, C ₃ -C ₁₂ -Aryl, C ₃ -C ₁₈ -Heteroaryl oder für die Gruppe -C ₁ -C ₆ -Alkyloxy- C ₁ -C ₆ -Alkyloxy, -(CH ₂) _p -C ₃ -C ₁₂ -Aryl, -(CH ₂) _p -C ₃ -C ₁₈ -Heteroaryl, Phenyl-(CH ₂) _p -R ¹⁰ , -(CH ₂) _p PO ₃ (R ¹⁰) ₂ , -NR ⁸ R ⁹ , -NR ⁸ COR ⁹ , -NR ⁸ CSR ⁹ , -NR ⁸ SOR ⁹ , -NR ⁸ SO ₂ R ⁹ , -NR ⁸ CONR ⁹ R ¹⁰ , -NR ⁸ COOR ⁹ , -NR ⁸ C(NH)NR ⁹ R ¹⁰ , -NR ⁸ CSNR ⁹ R ¹⁰ , -NR ⁸ SONR ⁹ R ¹⁰ , -NR ⁸ SO ₂ NR ⁹ R ¹⁰ , -COR ⁸ , -CSR ⁸ , -S(O)R ⁸ , -S(O)(NH)R ⁸ , -S(O) ₂ R ⁸ , -S(O) ₂ NR ⁸ R ⁹ , -S(O) ₂ N=CH-NR ⁸ R ⁹ , -SO ₃ R ⁸ , -CO ₂ H, -CO ₂ R ⁸ , -CONR ⁸ R ⁹ , -CSNR ⁸ R ⁹ , -SR ⁸ oder -CR ⁸ (OH)-R ⁹ stehen, oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halogen, Phenyl oder mit der Gruppe -NR ³ R ⁴ substituiertes C ₁ -C ₁₀ -Alkyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkenyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkinyl, C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl, C ₃ -C ₁₂ -Aryl oder C ₃ -C ₁₈ -Heteroaryl stehen und das Phenyl, C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl, C ₃ -C ₁₂ -Aryl, C ₃ -C ₁₈ -Heteroaryl, -(CH ₂) _p -C ₃ -C ₁₂ -Aryl und -(CH ₂) _p -C ₃ -C ₁₈ -Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF ₃ oder -OCF ₃ substituiert sein kann, und der Ring des C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyls und das C ₁ -C ₁₀ -Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring
15		
20		
25		
30		

unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

R² für Wasserstoff oder C₁-C₁₀-Alkyl steht,

R³ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₁₀-Alkyl, Halo-C₁-C₁₀-Alkyl,

5 C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, -NH-(CH₂)_p-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR⁸R⁹, -COR¹⁰, C₁-C₆-AlkylOAc,

10 Carboxy, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl, Phenyl-(CH₂)_p-R¹⁰, -(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂ oder für die Gruppe -NR⁸R⁹ steht, oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, -NH-(CH₂)_p-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR⁸R⁹, -COR¹⁰, C₁-C₆-AlkylOAc, Carboxy, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl,

15 Phenyl-(CH₂)_p-R¹⁰, -(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂ oder mit der Gruppe -NR⁸R⁹ substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl oder C₃-C₁₈-Heteroaryl steht und das Phenyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl und -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder

20 mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann, und der Ring des C₃-C₁₀-Cycloalkyls und das C₁-C₁₀-Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

25 30 R⁴ für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₄-Alkyl steht, R⁶, R⁷, R⁸, für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₄-Alkyl steht, gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

R⁴ für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₄-Alkyl steht,

R⁶, R⁷, R⁸,

R^9, R^{10}

und R^{11}

jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C_1 - C_{12} -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylthio, Amino, Cyano, C_1 - C_6 -Alkyl, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$, $C_1\text{-C}_6\text{-Hydroxyalkyl}$, $C_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$, $C_2\text{-C}_6\text{-Alkinyl}$, $C_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $-\text{NHC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl})_2$, $-\text{SO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl})$, $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl})$, $C_1\text{-C}_6\text{-Alkanoyl}$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, $-\text{COR}^{10}$, $C_1\text{-C}_6\text{-AlkylOAc}$, Carboxy, $C_3\text{-C}_{12}\text{-Aryl}$, $C_3\text{-C}_8\text{-Heteroaryl}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_3\text{-C}_{12}\text{-Aryl}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_3\text{-C}_{18}\text{-Heteroaryl}$, Phenyl- $(\text{CH}_2)_p\text{-R}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{PO}_3(\text{R}^{10})_2$ oder mit der Gruppe $-\text{NR}^8\text{R}^9$ substituiertes $C_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$, $C_2\text{-C}_{10}\text{-Alkenyl}$, $C_2\text{-C}_{10}\text{-Alkinyl}$, $C_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$, $C_3\text{-C}_{12}\text{-Aryl}$ oder $C_3\text{-C}_{18}\text{-Heteroaryl}$ stehen und das Phenyl, $C_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$, $C_3\text{-C}_{12}\text{-Aryl}$, $C_3\text{-C}_{18}\text{-Heteroaryl}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_3\text{-C}_{12}\text{-Aryl}$ und $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_3\text{-C}_{18}\text{-Heteroaryl}$ selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, $C_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $C_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, oder mit der Gruppe $-\text{CF}_3$ oder $-\text{OCF}_3$ substituiert sein kann, und der Ring des $C_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyls}$ und das $C_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$ gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere $=\text{C}=\text{O}$ Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

m für 0 bis 8 steht und

n und p für 0 bis 6 steht, bedeuten,

sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze die bekannten Nachteile überwinden.

Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl und Decyl, zu verstehen.

Unter Alkoxy ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest, wie beispielsweise Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy, Isopropyloxy, Butyloxy, Isobutyloxy, sek. Butyloxy, Pentyloxy, Isopentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy, Octyloxy, Nonyloxy,

Decyloxy, Undecyloxy oder Dodecyloxy zu verstehen.

Unter Alkylthio ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthiorest, wie beispielsweise Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, sek. Butylthio, tert.-Butylthio, Pentylthio, Isopentylthio oder Hexylthio zu verstehen.

Unter Cycloalkyl sind monocyclische Alkyringe wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl, aber auch bicyclische Ringe oder tricyclische Ringe wie zum Beispiel Adamantanyl zu verstehen.

Heterocycloalkyl steht für einen 3 – 12 Kohlenstoffatome umfassenden Alkyring, der anstelle des Kohlenstoffes ein oder mehrere, gleich oder verschiedene Heteroatome, wie z. B. Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthält.

Als Heterocycloalkyle seien z. B. genannt: Oxiranyl, Oxethanyl, Aziridinyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Dioxolanyl, Imidazolidinyl, Pyrazolidinyl, Dioxanyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Dithianyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Trithianyl, Chinuclidinyl etc.

Unter den Ringsystemen, bei denen gegebenenfalls ein- oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, sind zum Beispiel Cycloalkenyle wie Cyclopropenyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl zu verstehen, wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.

Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

Die Alkenyl- und Alkinyl-Substituenten sind jeweils geradkettig oder verzweigt, wobei beispielsweise folgenden Reste gemeint sind: Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, 2-Methyl-prop-1-en-1-yl, But-1-en-3-yl, Ethinyl, Prop-1-in-1-yl, But-1-in-1-yl, But-2-in-1-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.

Der Arylrest hat jeweils 6 - 12 Kohlenstoffatome wie beispielsweise Naphthyl, Biphenyl und insbesondere Phenyl.

Der Heteroarylrest umfaßt jeweils 3 - 18 Ringatome und kann anstelle des

5 Kohlenstoffs ein- oder mehrere, gleiche oder verschiedene Heteroatome, wie Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel im Ring enthalten, und kann mono-, bi- oder tricyclisch sein, und kann zusätzlich jeweils benzokondensiert sein.

Beispielsweise seien genannt:

10 Thiophenyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, etc. und Benzoderivate davon, wie z. B. Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Indolyl, Isoindolyl, etc.; oder Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, etc. und Benzoderivate davon, wie z. B. Chinolyl, Isochinolyl, etc.; oder

15 Azocinyl, Indolizinyl, Purinyl, etc. und Benzoderivate davon; oder Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl, Chinoxaliny, Naphthyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Acridinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxazinyl, Xanthenyl, Oxepinyl, 1,4-Benzodioxan etc.

20 Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet, wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butanol.

Ist eine basische Funktion enthalten, sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure u.a.

30 Besonders wirksam sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der

A für Phenylen oder Thiophenylen steht,

B	für eine Bindung oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₂ -C ₆ -Alkenyl, C ₂ -C ₆ -Alkinyl, C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl, C ₁ -C ₆ -Hydroxyalkyl, C ₃ -C ₁₂ -Aryl, C ₃ -C ₁₈ -Heteroaryl, -(CH ₂) _p -C ₃ -C ₁₂ -Aryl, -(CH ₂) _p PO ₃ (R ¹⁰) ₂ , -(CH ₂) _p SO ₃ R ⁸ oder mit der Gruppe -NR ⁸ R ⁹ , -NR ⁸ COR ⁹ , -NR ⁸ CSR ⁹ , -NR ⁸ SOR ⁹ , -NR ⁸ SO ₂ R ⁹ , -NR ⁸ CONR ⁸ R ⁹ , -NR ⁸ COOR ⁹ , -NR ⁸ C(NH)NR ⁹ R ¹⁰ , -NR ⁸ CSNR ⁹ R ¹⁰ , -NR ⁸ SONR ⁹ R ¹⁰ , -NR ⁸ SO ₂ NR ⁹ R ¹⁰ , -COR ⁸ , -CSR ⁸ , -S(O)R ⁸ , -S(O) ₂ R ⁸ , -S(O) ₂ NR ⁸ R ⁹ , -SO ₃ R ⁸ , -CO ₂ H, -CO ₂ R ⁸ , -CONR ⁸ R ⁹ , -CSNR ⁸ R ⁹ , -SR ⁸ oder -CR ⁸ (OH)-R ⁹ substituiertes C ₁ -C ₁₂ -Alkylen, C ₂ -C ₁₂ -Alkenylen, C ₂ -C ₁₂ -Alkinylen, C ₃ -C ₈ -Cycloalkylen, C ₃ -C ₁₂ -Heterocycloalkylen, C ₃ -C ₁₂ -Arylen oder C ₃ -C ₁₈ -Heteroarylen steht, X und Y jeweils unabhängig voneinander für Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe -NR ¹¹ -, -NR ¹¹ (CH ₂)-, -NR ¹¹ O-, -ONR ¹¹ -, =CR ⁶ R ⁷ , =C=O, =C=S, =SO, =SO ₂ , -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)O-, -OS(O)-, -S(O) ₂ O-, -OS(O) ₂ -, -CONR ⁸ -, -N(COR ⁸)-, -N(COOR ⁸)-, -N(CONR ⁸ R ⁹)-, -NR ⁸ CO-, -OCONR ⁸ -, -NR ⁸ C(O)O-, -CSNR ⁸ -, -NR ⁸ CS-, -OCSNR ⁸ -, -NR ⁸ CSO-, -SONR ⁸ -, -NR ⁸ SO-, -SO ₂ NR ⁸ -, -S(O) ₂ N(COR ⁸)-, -NR ⁸ SO ₂ -, -NR ⁸ CONR ⁹ -, -NR ⁸ CSNR ⁹ -, -NR ⁸ SONR ⁹ -, -NR ⁸ SO ₂ NR ⁹ -, -NR ⁸ C(O)NR ⁹ - oder -NR ⁸ C(S)NR ⁹ - stehen,
R ¹ und R ⁵	jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkenyl, C ₁ -C ₆ -Alkinyl, C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl, C ₃ -C ₁₂ -Aryl, C ₃ -C ₁₈ -Heteroaryl oder für die Gruppe -C ₁ -C ₆ -Alkyloxy- C ₁ -C ₆ -Alkyloxy, -(CH ₂) _p -C ₃ -C ₁₂ -Aryl, -(CH ₂) _p -C ₃ -C ₁₈ -Heteroaryl, Phenyl-(CH ₂) _p -R ¹⁰ , -(CH ₂) _p PO ₃ (R ¹⁰) ₂ , -NR ⁸ R ⁹ , -NR ⁸ COR ⁹ , -NR ⁸ CSR ⁹ , -NR ⁸ SOR ⁹ , -NR ⁸ SO ₂ R ⁹ , -NR ⁸ CONR ⁹ R ¹⁰ , -NR ⁸ COOR ⁹ , -NR ⁸ C(NH)NR ⁹ R ¹⁰ , -NR ⁸ CSNR ⁹ R ¹⁰ , -NR ⁸ SONR ⁹ R ¹⁰ , -NR ⁸ SO ₂ NR ⁹ R ¹⁰ , -COR ⁸ , -CSR ⁸ , -S(O)R ⁸ , -S(O)(NH)R ⁸ , -S(O) ₂ R ⁸ , -S(O) ₂ NR ⁸ R ⁹ , -S(O) ₂ N=CH-NR ⁸ R ⁹ , -SO ₃ R ⁸ , -CO ₂ H, -CO ₂ R ⁸ , -CONR ⁸ R ⁹ , -CSNR ⁸ R ⁹ , -SR ⁸ oder -CR ⁸ (OH)-R ⁹ stehen, oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halogen, Phenyl oder mit der Gruppe -NR ³ R ⁴ substituiertes C ₁ -C ₁₀ -Alkyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkenyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkinyl, C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl, C ₃ -C ₁₂ -Aryl oder C ₃ -C ₁₈ -Heteroaryl stehen und das Phenyl, C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl, C ₃ -C ₁₂ -

Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p- C₃-C₁₂-Aryl und -(CH₂)_p- C₃-C₁₈-Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann, und der Ring des C₃-C₁₀-Cycloalkyls und das C₁-C₁₀-Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,
 5 R² für Wasserstoff oder C₁-C₁₀-Alkyl steht,
 10 R³ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₁₀-Alkyl, Halo-C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, -NH-(CH₂)_p-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR⁸R⁹, -COR¹⁰, C₁-C₆-AlkylOAc, Carboxy, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p- C₃-C₁₂-Aryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl, Phenyl-(CH₂)_p-R¹⁰, -(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂ oder für die 15 Gruppe -NR⁸R⁹ steht, oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, -NH-(CH₂)_p-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR⁸R⁹, -COR¹⁰, C₁-C₆-AlkylOAc, Carboxy, C₃-C₁₂-Aryl, 20 C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p- C₃-C₁₂-Aryl, -(CH₂)_p- C₃-C₁₈-Heteroaryl, Phenyl-(CH₂)_p-R¹⁰, -(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂ oder mit der Gruppe -NR⁸R⁹ 25 substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl oder C₃-C₁₈-Heteroaryl steht und das Phenyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p- C₃-C₁₂-Aryl und -(CH₂)_p- C₃-C₁₈-Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann, und der Ring des C₃-C₁₀-Cycloalkyls und das C₁-C₁₀-Alkyl 30

gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder 5
Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere $=C=O$ Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

R^4 für Wasserstoff, Halogen oder C_1 - C_4 -Alkyl steht,

R^6 , R^7 , R^8 ,

R^9 , R^{10}

und R^{11} jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für 10
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C_1 - C_{12} -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylthio, Amino, Cyano, C_1 - C_6 -Alkyl, $-NH-(CH_2)_p-C_3-C_{10}$ -Cycloalkyl, C_3-C_{10} -Cycloalkyl, C_1-C_6 -Hydroxyalkyl, C_2-C_6 -Alkenyl, C_2-C_6 -Alkinyl, C_1-C_6 -Alkoxy- C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy- C_1-C_6 -Alkoxy- C_1-C_6 -Alkyl, $-NHC_1-C_6$ -Alkyl, $-N(C_1-C_6$ -15
 $Alkyl)_2$, $-SO(C_1-C_6$ -Alkyl), $-SO_2(C_1-C_6$ -Alkyl), C_1-C_6 -Alkanoyl, $-CONR^8R^9$, $-COR^{10}$, C_1-C_6 -AlkylOAc, Carboxy, C_3-C_{12} -Aryl, C_3-C_8 -Heteroaryl, $-(CH_2)_p-C_3-C_{12}$ -Aryl, $-(CH_2)_p-C_3-C_{18}$ -Heteroaryl, Phenyl- $(CH_2)_p-R^{10}$, $-(CH_2)_pPO_3(R^{10})_2$ oder mit der Gruppe $-NR^8R^9$ substituiertes C_1-C_{10} -Alkyl, C_2-C_{10} -Alkenyl, C_2-C_{10} -Alkinyl, C_3-C_{10} -Cycloalkyl, C_3-C_{12} -Aryl oder 20
 C_3-C_{18} -Heteroaryl stehen und das Phenyl, C_3-C_{10} -Cycloalkyl, C_3-C_{12} -Aryl, C_3-C_{18} -Heteroaryl, $-(CH_2)_p-C_3-C_{12}$ -Aryl und $-(CH_2)_p-C_3-C_{18}$ -Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, oder mit der Gruppe $-CF_3$ oder $-OCF_3$ substituiert sein kann, und der Ring des 25
 C_3-C_{10} -Cycloalkyls und das C_1-C_{10} -Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere $=C=O$ Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

m für 0 bis 8 steht und 30
 n und p für 0 bis 6 stehen, bedeuten,
sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

Insbesondere wirksam sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

in der

A für Phenylen oder Thiophenylen steht,

B für eine Bindung oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl oder -(CH₂)_pSO₃R⁸ substituiertes C₁-C₁₂-Alkylen, C₃-C₈-Cycloalkylen oder C₃-C₁₂-Arylen steht,

5 X und Y jeweils unabhängig voneinander für Sauerstoff oder für die Gruppe -NR¹¹-, -NR¹¹(CH₂)-, -CONR⁸-, -SO₂NR⁸- oder -NR⁸CONR⁹- stehen,

R¹ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Nitro, C₁-C₆-

10 Alkyl, oder für die -NR⁸R⁹, -C₁-C₆-Alkyloxy-C₁-C₆-Alkyloxy oder -S(O)₂NR⁸R⁹ stehen,

R² für Wasserstoff steht,

R³ für Wasserstoff, Halogen, Cyano, C₁-C₁₀-Alkyl oder -CONR⁸R⁹ steht,

R⁴ für Wasserstoff steht,

15 R⁸,

R⁹

und R¹¹ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für C₁-C₁₀-Alkyl stehen,

m für 0 bis 4 steht und

20 p für 0 bis 6 steht, bedeuten,

sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

Ausgewählt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der

A für Phenylen steht,

B für eine Bindung oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl oder -(CH₂)SO₃R⁸ substituiertes C₁-C₁₂-Alkylen, Cyclohexylen oder Phenylen steht,

25 X für Sauerstoff oder für die Gruppe -CONR⁸-, -SO₂NR⁸- oder -NR⁸CONR⁹- steht,

Y für Sauerstoff oder für die Gruppe -NR¹¹- steht,

30 R¹ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Amino, Halogen, Nitro, C₁-C₆-Alkyl, oder für die Gruppe -NR⁸R⁹, -C₁-C₆-Alkyloxy-C₁-C₆-Alkyloxy oder -S(O)₂NR⁸R⁹ stehen,

R^2 für Wasserstoff steht,
 R^3 für Wasserstoff, Halogen, Cyano, C₁-C₁₀-Alkyl, -CONR⁸R⁹ steht,
 R^4 für Wasserstoff steht,
 R^8 , R⁹ und R¹¹ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für Methyl oder
5 Isobutyl stehen,
m für 0 bis 4 steht und
p für 0 bis 6 steht, bedeuten,
sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

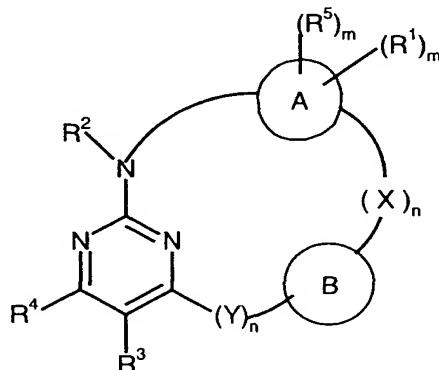
10 Weiterhin ausgewählt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der
A für Phenylen steht,
B für eine Bindung oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich
oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Hydroxyalkyl oder -(CH₂)SO₃R⁸
substituiertes C₁-C₁₂-Alkylen steht,

15 X für Sauerstoff oder für die Gruppe -SO₂NR⁸- oder -NR⁸CONR⁹- steht,
Y für die Gruppe -NR¹¹- steht,
R¹ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Amino, Halogen, Nitro
oder für die Gruppe -S(O)₂NR⁸R⁹ stehen,
R² für Wasserstoff steht,
20 R³ für Halogen oder Cyano steht,
R⁴ für Wasserstoff steht,
R⁸, R⁹ und R¹¹ jeweils für Wasserstoff stehen und
m für 0 bis 4 steht, bedeuten,
sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

25 Insbesondere sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ausgewählt, in
der
A für Thiophenylen steht,
B für eine Bindung oder für C₁-C₁₂-Alkylen steht,
30 X für die Gruppe -SO₂NR⁸- steht,
Y für die Gruppe -NR¹¹- steht,
R³ für Halogen steht,
R¹, R², R⁴, R⁵,
R⁸, R⁹ und R¹¹ jeweils für Wasserstoff stehen,

m für 0 bis 2 steht, bedeuten,
sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

Ebenso wurde gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel I



5

(I),

in der

A für C₃-C₁₂-Arylen oder C₃-C₁₈-Heteroarylen steht,

10 B für eine Bindung oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl, Phenyl-(CH₂)_p-R¹⁰, -(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂ oder mit der Gruppe-NR⁸R⁹, -NR⁸COR⁹, -NR⁸CSR⁹,

15 -NR⁸SOR⁹, -NR⁸SO₂R⁹, -NR⁸CONR⁸R⁹, -NR⁸COOR⁹, -NR⁸C(NH)NR⁹R¹⁰, -NR⁸CSNR⁹R¹⁰, -NR⁸SONR⁹R¹⁰, -NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰, -COR⁸, -CSR⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂NR⁸R⁹, -SO₃R⁸, -CO₂R⁸, -CONR⁸R⁹, -CSNR⁸R⁹, -SR⁸ oder -CR⁸(OH)-R⁹ substituiertes C₁-C₁₂-Alkylen, C₂-C₁₂-Alkenylen, C₂-C₁₂-Alkinylen, C₃-C₈-Cycloalkylen, C₃-C₁₂-Heterocycloalkylen, C₃-C₁₂-Arylen oder C₃-C₁₈-Heteroarylen steht,

20 X und Y jeweils unabhängig voneinander für Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe =NR¹¹, -NR¹¹O-, -ONR¹¹-, =CR⁶R⁷, =C=O, =C=S, =SO, =SO₂, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)O-, -OS(O)-, -S(O)₂O-, -OS(O)₂-, -CONR⁸-, -NR⁸CO-, -OCONR⁸-, -NR⁸C(O)O-, -CSNR⁸-, -NR⁸CS-, -OCSNR⁸-, -NR⁸CSO-, -SONR⁸-, -NR⁸SO-, -SO₂NR⁸-, -NR⁸SO₂-, -NR⁸CONR⁹-, -

	NR ⁸ CSNR ⁹ -, -NR ⁸ SONR ⁹ -, -NR ⁸ SO ₂ NR ⁹ -, -NR ⁸ C(O)NR ⁹ - oder -NR ⁸ C(S)NR ⁹ - stehen,
R ¹ und R ⁵	jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkenyl, C ₁ -C ₆ -Alkinyl, C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl, C ₃ -C ₁₂ -Aryl, C ₃ -C ₁₈ -Heteroaryl oder für die Gruppe -(CH ₂) _p -C ₃ -C ₁₂ -Aryl, -(CH ₂) _p -C ₃ -C ₁₈ -Heteroaryl, Phenyl-(CH ₂) _p -R ¹⁰ , -(CH ₂) _p PO ₃ (R ¹⁰) ₂ , -NR ⁸ R ⁹ , -NR ⁸ COR ⁹ , -NR ⁸ CSR ⁹ , -NR ⁸ SOR ⁹ , -NR ⁸ SO ₂ R ⁹ , -NR ⁸ CONR ⁹ R ¹⁰ , -NR ⁸ COOR ⁹ , -NR ⁸ C(NH)NR ⁹ R ¹⁰ , -NR ⁸ CSNR ⁹ R ¹⁰ , -NR ⁸ SONR ⁹ R ¹⁰ , -NR ⁸ SO ₂ NR ⁹ R ¹⁰ , -COR ⁸ , -CSR ⁸ , -S(O)R ⁸ , -S(O) ₂ R ⁸ , -S(O) ₂ NR ⁸ R ⁹ , -SO ₃ R ⁸ , -CO ₂ H, -CO ₂ R ⁸ , -CONR ⁸ R ⁹ , -CSNR ⁸ R ⁹ , -SR ⁸ oder -CR ⁸ (OH)-R ⁹ stehen, oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halogen, Phenyl oder mit der Gruppe -NR ³ R ⁴ substituiertes C ₁ -C ₁₀ -Alkyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkenyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkinyl, C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl, C ₃ -C ₁₂ -Aryl oder C ₃ -C ₁₈ -Heteroaryl stehen und das Phenyl, C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl, C ₃ -C ₁₂ -Aryl, C ₃ -C ₁₈ -Heteroaryl, -(CH ₂) _p -C ₃ -C ₁₂ -Aryl und -(CH ₂) _p -C ₃ -C ₁₈ -Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF ₃ oder -OCF ₃ substituiert sein kann, und der Ring des C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyls und das C ₁ -C ₁₀ -Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,
R ²	für Wasserstoff oder C ₁ -C ₁₀ -Alkyl steht,
R ³	für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, C ₁ -C ₁₀ -Alkyl, Halo-C ₁ -C ₁₀ -Alkyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkenyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkinyl, C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, C ₁ -C ₆ -Alkylthio, Amino, -NH-(CH ₂) _p -C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl, C ₁ -C ₆ -Hydroxyalkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy-C ₁ -C ₆ -Alkoxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl, -NHC ₁ -C ₆ -Alkyl, -N(C ₁ -C ₆ -Alkyl) ₂ , -SO(C ₁ -C ₆ -Alkyl), -SO ₂ (C ₁ -C ₆ -Alkyl), C ₁ -C ₆ -Alkanoyl, -CONR ⁸ R ⁹ , -COR ¹⁰ , C ₁ -C ₆ -AlkylOAc, Carboxy, C ₃ -C ₁₂ -Aryl, C ₃ -C ₁₈ -Heteroaryl, -(CH ₂) _p -C ₃ -C ₁₂ -Aryl, -(CH ₂) _p -C ₃ -C ₁₈ -Heteroaryl, Phenyl-(CH ₂) _p -R ¹⁰ , -(CH ₂) _p PO ₃ (R ¹⁰) ₂ oder für die

Gruppe $-\text{NR}^8\text{R}^9$ steht,
oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,
Halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylthio}$, Amino, Cyano, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, -
 $\text{NH}-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Hydroxyalkyl}$,
5 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkinyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy-}$
 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $-\text{NHC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl})_2$, $-\text{SO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$
10 $\text{Alkyl})$, $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl})$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkanoyl}$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, $-\text{COR}^{10}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$
 AlkylIOAc , Carboxy, $\text{C}_3\text{-C}_{12}\text{-Aryl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{18}\text{-Heteroaryl}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_3\text{-C}_{12}\text{-Aryl}$,
 $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_3\text{-C}_{18}\text{-Heteroaryl}$, Phenyl- $(\text{CH}_2)_p\text{-R}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{PO}_3(\text{R}^{10})_2$ oder
mit der Gruppe $-\text{NR}^8\text{R}^9$ substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-}$
15 $\text{C}_{10}\text{-Alkinyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{12}\text{-Aryl}$ oder $\text{C}_3\text{-C}_{18}\text{-Heteroaryl}$ steht
und das Phenyl, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{12}\text{-Aryl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{18}\text{-Heteroaryl}$, -
 $(\text{CH}_2)_p\text{-C}_3\text{-C}_{12}\text{-Aryl}$ und $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_3\text{-C}_{18}\text{-Heteroaryl}$ selbst
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit
15 Halogen, Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, oder mit der Gruppe $-\text{CF}_3$
oder $-\text{OCF}_3$ substituiert sein kann, und der Ring des $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyls}$
und das $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$ gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff,
Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder
durch ein oder mehrere $=\text{C}=\text{O}$ Gruppen im Ring unterbrochen sein
20 kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche
Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,
 R^4 für Wasserstoff, Halogen oder $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ steht,
 $\text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8$,
25 $\text{R}^9, \text{R}^{10}$ und R^{11} jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit
Hydroxy, Halogen, $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkoxy}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylthio}$, Amino, Cyano, $\text{C}_1\text{-}$
 $\text{C}_6\text{-Alkyl}$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$
Hydroxyalkyl, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkinyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$,
30 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $-\text{NHC}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$
 $\text{Alkyl})_2$, $-\text{SO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl})$, $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl})$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkanoyl}$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$,
 $-\text{COR}^{10}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-AlkylIOAc}$, Carboxy, $\text{C}_3\text{-C}_{12}\text{-Aryl}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Heteroaryl}$, -
 $(\text{CH}_2)_p\text{-C}_3\text{-C}_{12}\text{-Aryl}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_3\text{-C}_{18}\text{-Heteroaryl}$, Phenyl- $(\text{CH}_2)_p\text{-R}^{10}$, -
 $(\text{CH}_2)_p\text{PO}_3(\text{R}^{10})_2$ oder mit der Gruppe $-\text{NR}^8\text{R}^9$ substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_{10}$

Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl oder C₃-C₁₈-Heteroaryl stehen und das Phenyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p- C₃-C₁₂-Aryl und -(CH₂)_p- C₃-C₁₈-Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann, und der Ring des C₃-C₁₀-Cycloalkyls und das C₁-C₁₀-Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

5 m für 0 bis 8 steht und

n und p für 0 bis 6 steht, bedeuten,

10 sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze die bekannten

15 Nachteile überwinden.

Insbesondere hiervon ausgewählt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der

A für Phenylen oder Thiophenylen steht,

20 B für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Hydroxyalkyl substituiertes C₁-C₁₂-Alkylen steht,

X und Y jeweils unabhängig voneinander für Sauerstoff oder für die Gruppe =NR¹¹, -NR⁸CO-, -CONR⁸-, -SO₂NR⁸- oder -NR⁸SO₂- stehen,

25 R¹ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für die Gruppe –SO₂NR⁸R⁹ stehen,

R² für Wasserstoff steht,

R³ für Wasserstoff, Halogen, Cyano, C₁-C₁₀-Alkyl oder für die Gruppe –CONR⁸R⁹ steht,

30 R⁴ für Wasserstoff steht,

R⁸ und R¹¹ für Wasserstoff stehen,

R⁹ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht,

m für 0 bis 8 steht und

n für 0 bis 6 steht, bedeuten,

sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

Soweit die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I nicht beschrieben ist, erfolgt diese analog bekannter Methoden.

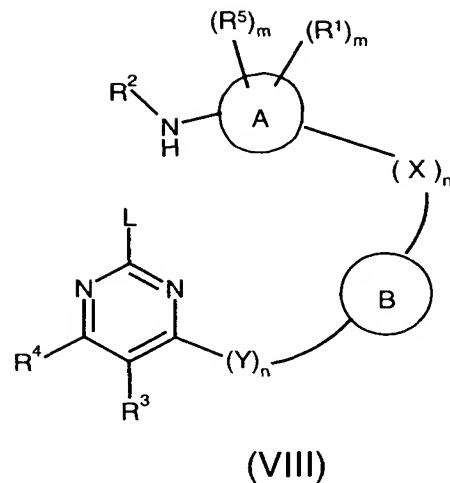
5 Die Strukturaufklärung der makrozyklischen Riechstoffe *Muskon* und *Zibeton* durch Ruzicka ((a) Ruzicka, L. *Helv. Chim. Acta* 1926, 9, 715. (b) Ruzicka, L. *Helv. Chim. Acta* 1926, 9, 249) im Jahre 1926 markiert den Beginn der Chemie der Makrozyklen.

10 Im allgemeinen werden mittlere (8 – 11-gliedrige) und große (\geq 12-gliedrige) Ringe als Makrozyklen bezeichnet. Die etablierten Verfahren zur Synthese von Makrozyklen beruhen zum Teil auf Ringerweiterungsreaktionen (Hesse, M. Ring Enlargement in Organic Chemistry, VCH, Weinheim, 1991), seltener auf Ringkontraktionen (Hayashi, T. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 2326).

15 Die am häufigsten angewandte Methode ist die Zyklisierung von bifunktionellen azyklischen Vorläufern (Reviews zur Synthese von Makrozyklen: (a) Roxburgh, C.J. *Tetrahedron* 1995, 51, 9767. (b) Meng, Q. *Top. Curr. Chem.* 1991, 161, 107. (c) Paterson, I. *Tetrahedron* 1985, 41, 3569. (d) Masamune, S. *Angew. Chem.* 1977, 89, 602. (e) Nicolaou, K.C. *Tetrahedron* 1977, 33, 683. (f) Ruggli, P. *Liebigs Ann. Chem.* 20 1912, 92).

Schnell und mit sehr guten Ausbeuten kann die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I durch den Ringschluss über die 2-Position des Pyrimidins azyklischer Vorläufer der Formeln (VIII) oder (IX) erfolgen, indem man

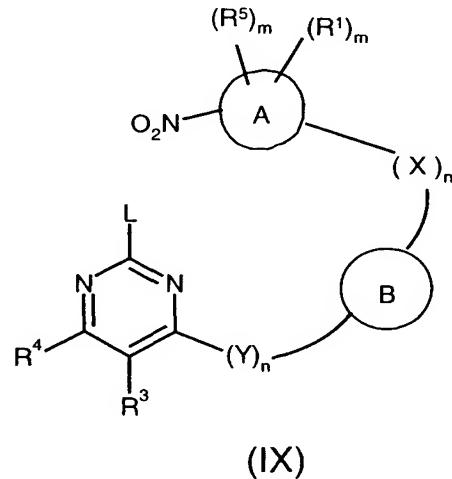
25 a) Verbindungen der allgemeinen Formel VIII



in der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X , Y , A , B , m und n die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und L für eine Abgangsgruppe steht, mit einer

5 geeigneten Säure zu Verbindungen der allgemeinen Formel I zyclisiert,
oder

b) den azyklischen Vorläufer der allgemeinen Formel (IX)



10 in der in der R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , X , Y , A , B , m und n die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und L für eine Abgangsgruppe steht, in einem geeigneten Lösungsmittel und einem geeignete Reduktionsmittel bei 0 °C bis Reflux zunächst zum Amin reduziert und anschließend das intermediär gebildete Amin zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I zyclisiert.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Geeignete Lösungsmittel sind zum Beispiel einfache Ketone wie Aceton, Alkohole

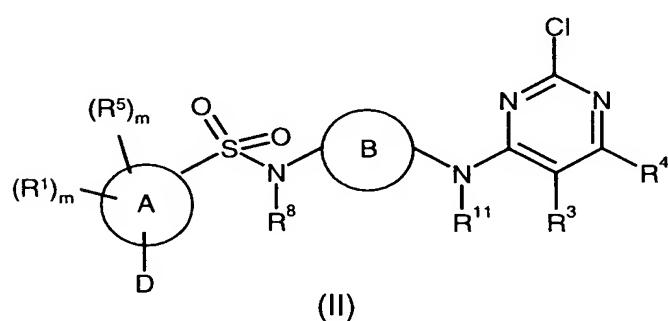
5 wie z.B. Ethanol oder Butanol, Ester wie zum Beispiel Essigester, aromatische Lösungsmittel wie zum Beispiel Toluol oder Benzol sowie polar aprotische Lösungsmittel wie Acetonitril, DMSO, DMF oder N-Methylpyrrolidine oder Gemische dieser Lösungsmittel, auch unter Zusatz von Wasser.

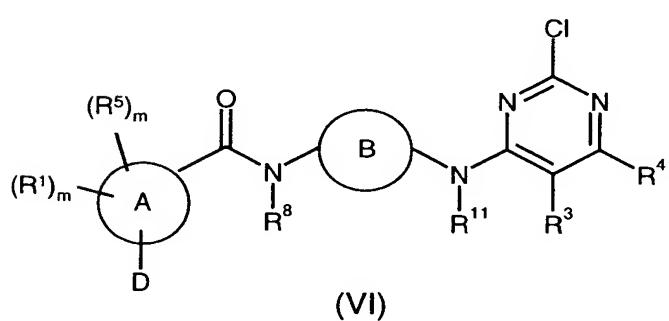
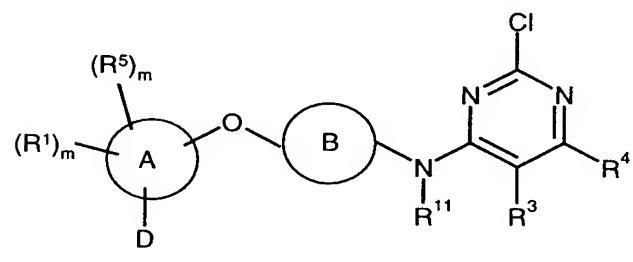
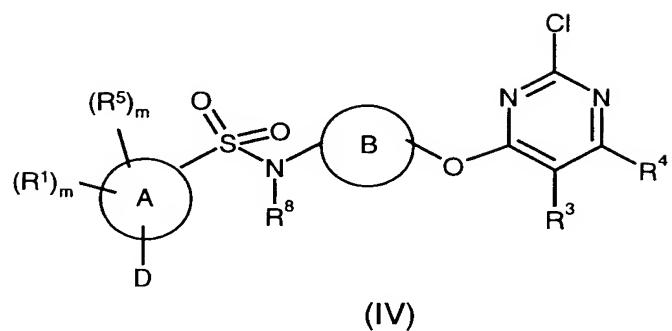
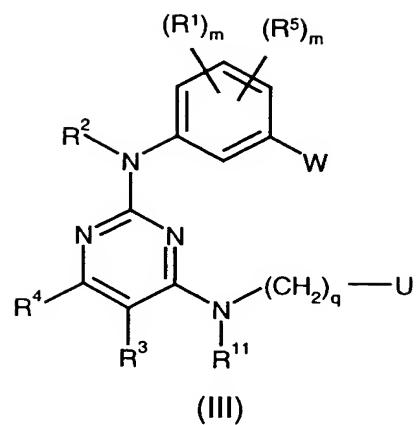
10 Geeignete Reduktionsmittel sind zum Beispiel Ti(III)Cl oder Sn(II)Cl.

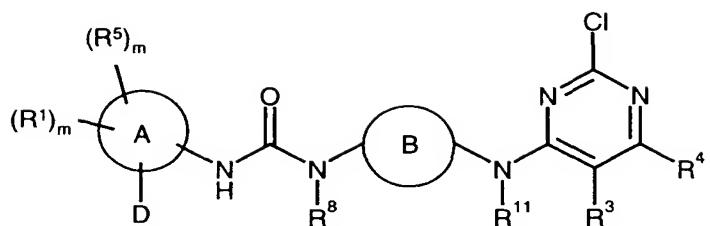
Unter Abgangsgruppen in der Bedeutung von L sind zum Beispiel eine Halogeno- oder Sulphonyloxy-Gruppe, wie Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methansulphonyloxy, Toluol-4-sulphonyloxy, Trifluoromethylsulphonyloxy, etc. zu verstehen.

15 Für die Zyklisierung zur Anwendung kommende Säuren sind zum Beispiel geeignete Lewis Säuren, wie anorganische Säuren wie Hydrogenchlorid, Hydrogenbromid, Schwefelsäure, organische Säuren wie Essigsäure, Ameisensäure, BBr₃, Metallsalze wie Ti(III)Cl, Sn(II)Cl, Ln(III)Otf, etc.

20 Die für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I vorzugsweise verwendeten Zwischenprodukte der allgemeinen Formeln II, III, IV, V, VI und VII



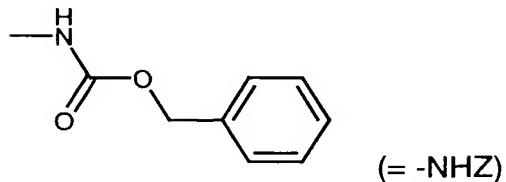




oder (VII)

in denen R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^{11} , A, B und m die in der allgemeinen Formel I

5 angegebenen Bedeutungen haben und D für $-\text{NH}_2$, $-\text{NAc}$ oder $-\text{NO}_2$, q für 1 bis 12, U für die Gruppe $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $-\text{SO}_2\text{Cl}$, $-\text{SO}_2\text{F}$, $-\text{SO}_3\text{H}$ oder

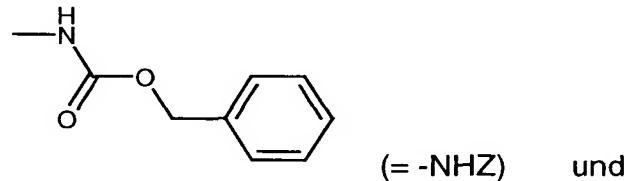


und W für die Gruppe $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $-\text{SO}_2\text{Cl}$, $-\text{SO}_2\text{F}$ oder $-\text{SO}_3\text{H}$ steht,

10 sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Insbesondere werden vorzugsweise solche Zwischenprodukte der allgemeinen Formeln II, III, IV, V, VI und VII verwendet, in denen

15 A für Phenyle oder Thiophenyle steht und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^{11} und m die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und D für $-\text{NH}_2$, $-\text{NAc}$ oder $-\text{NO}_2$, q für 1 bis 12, U für die Gruppe $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $-\text{SO}_2\text{Cl}$, $-\text{SO}_2\text{F}$, $-\text{SO}_3\text{H}$ oder



20 W für die Gruppe $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $-\text{SO}_2\text{Cl}$, $-\text{SO}_2\text{F}$ oder $-\text{SO}_3\text{H}$ steht, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zum einen Zyklin-abhängige Kinasen inhibieren. Der eukaryote Zellteilungszyklus stellt die Duplikation des Genoms und seine Verteilung auf die Tochterzellen sicher, indem er eine koordinierte und regulierte Abfolge von Ereignissen durchläuft. Der Zellzyklus wird in vier

5 aufeinanderfolgende Phasen eingeteilt: die G1 Phase repräsentiert die Zeit vor der DNA-Replikation, in der die Zelle wächst und für externe Stimuli empfänglich ist. In der S Phase repliziert die Zelle ihre DNA, und in der G2 Phase bereitet sie sich auf den Eintritt in die Mitose vor. In der Mitose (M Phase) wird die replizierte DNA getrennt und die Zellteilung vollzogen.

10

Die Zyklin-abhängigen Kinasen (CDKs), eine Familie von Serin/Threonin-Kinasen, deren Mitglieder die Bindung eines Zyklins (Cyc) als regulatorische Untereinheit zu ihrer Aktivierung benötigen, treiben die Zelle durch den Zellzyklus. Unterschiedliche CDK/Cyc Paare sind in den verschiedenen Phasen des Zellzyklus aktiv. Für die 15 grundlegende Funktion des Zellzyklus bedeutende CDK/Cyc Paare sind beispielsweise CDK4(6)/CycD, CDK2/CycE, CDK2/CycA, CDK1/CycA und CDK1/CycB. Einige Mitglieder der CDK-Enzymfamilie haben eine regulatorische Funktion indem sie die Aktivität der vorgenannten Zellzyklus-CDKs beeinflussen, während anderen Mitgliedern der CDK-Enzymfamilie noch keine bestimmte Funktion zugeordnet 20 werden konnte. Eine von diesen, CDK5, zeichnet sich dadurch aus, dass sie eine atypische, von den Zyklinen abweichende, regulatorische Untereinheit besitzt (p35), und ihre Aktivität im Gehirn am höchsten ist.

Der Eintritt in den Zellzyklus und das Durchlaufen des "Restriction Points", der die 25 Unabhängigkeit einer Zelle von weiteren Wachstumssignalen für den Abschluß der begonnenen Zellteilung markiert, werden durch die Aktivität der CDK4(6)/CycD und CDK2/CycE Komplexe kontrolliert. Das wesentliche Substrat dieser CDK-Komplexe ist das Retinoblastoma-Protein (Rb), das Produkt des Retinoblastoma Tumorsuppressor Gens. Rb ist ein transkriptionelles Ko-Repressor Protein. Neben 30 anderen noch weitgehend unverstandenen Mechanismen, bindet und inaktiviert Rb Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ, und bildet transkriptionelle Repressorkomplexe mit Histon-Deacetylasen (HDAC) (Zhang H.S. *et al.* (2000). Exit from G1 and S phase of the cell cycle is regulated by repressor complexes containing HDAC-Rb-hSWI/SNF and Rb-hSWI/SNF. *Cell* 101, 79-89). Durch die Phosphorylierung des Rb

durch CDKs werden gebundene E2F Transkriptionsfaktoren freigesetzt und führen zu transkriptioneller Aktivierung von Genen, deren Produkte für die DNA Synthese und die Progression durch die S-Phase benötigt werden. Zusätzlich bewirkt die Rb-Phosphorylierung die Auflösung der Rb-HDAC Komplexe, wodurch weitere Gene

5 aktiviert werden. Die Phosphorylierung von Rb durch CDK's ist mit dem Überschreiten des "Restriction Points" gleichzusetzen. Für die Progression durch die S-Phase und deren Abschluß ist die Aktivität der CDK2/CycE und CDK2/CycA Komplexe notwendig, z. B. wird die Aktivität der Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ mittels Phosphorylierung durch CDK2/CycA abgeschaltet, sobald die Zellen in die S-

10 Phase eingetreten sind. Nach vollständiger Replikation der DNA steuert die CDK1 im Komplex mit CycA oder CycB den Eintritt und das Durchlaufen der Phasen G2 und M (Fig. 1).

Entsprechend der außerordentlichen Bedeutung des Zellteilungszyklus ist das

15 Durchlaufen des Zyklus streng reguliert und kontrolliert. Die Enzyme, die für die Progression durch den Zyklus notwendig sind, müssen zu dem richtigen Zeitpunkt aktiviert werden, und auch wieder abgeschaltet werden sobald die entsprechende Phase durchlaufen ist. Entsprechende Kontrollpunkte ("Checkpoints") arretieren die Progression durch den Zellzyklus falls DNA-Schäden detektiert werden, oder die

20 DNA-Replikation, oder der Aufbau des Spindelapparates noch nicht beendet ist. Die Aktivität der CDKs wird durch verschiedene Mechanismen, wie Synthese und Degradation der Zykline, Komplexierung der CDKs mit den entsprechenden Zyklinen, Phosphorylierung und Dephosphorylierung regulatorischer Threonin- und Tyrosin-Reste, und die Bindung natürlicher inhibitorischer Proteine, direkt kontrolliert.

25 Während die Proteinmenge der CDKs in einer proliferierenden Zelle relativ konstant ist, oszilliert die Menge der einzelnen Zykline mit dem Durchlaufen des Zyklus. So wird zum Beispiel die Expression von CycD während der frühen G1 Phase durch Wachstumsfaktoren stimuliert, und die Expression von CycE wird nach Überschreiten des "Restriction Points" durch die Aktivierung der

30 Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ induziert. Die Zykline selbst werden durch Ubiquitin-vermittelte Proteolyse abgebaut. Aktivierende und inaktivierende Phosphorylierungen regulieren die Aktivität der CDK's, zum Beispiel phosphorylieren CDK-aktivierende Kinasen (CAKs) Thr160/161 der CDK1, wohingegen die Familie der Wee1/Myt1 Kinasen CDK1 durch Phosphorylierung von Thr14 und Tyr15

inaktivieren. Diese inaktivierenden Phosphorylierungen können durch cdc25 Phosphatasen wieder aufgehoben werden. Sehr bedeutsam ist die Regulation der Aktivität der CDK/Cyc-Komplexe durch zwei Familien natürlicher CDK Inhibitorproteine (CKIs), den Proteinprodukten der p21 Genfamilie (p21, p27, p57) und der p16 Genfamilie (p15, p16, p18, p19). Mitglieder der p21 Familie binden an Zyklin-Komplexe der CDKs 1,2,4,6, inhibieren aber nur Komplexe die CDK1 oder CDK2 enthalten. Mitglieder der p16 Familie sind spezifische Inhibitoren der CDK4- und CDK6-Komplexe.

5

10 Oberhalb dieser komplexen, direkten Regulation der Aktivität der CDKs liegt die Ebene der Kontrollpunkt-Regulation. Kontrollpunkte erlauben der Zelle das geordnete Ablauen der einzelnen Phasen während des Zellzykluses zu verfolgen. Die wichtigsten Kontrollpunkte liegen am Übergang von G1 nach S und von G2 nach M. Der G1-Kontrollpunkt stellt sicher, dass die Zelle keine DNA-Synthese beginnt

15 falls sie nicht entsprechend ernährt ist, mit anderen Zellen oder dem Substrat korrekt interagiert, und ihre DNA intakt ist. Der G2/M Kontrollpunkt stellt die vollständige Replikation der DNA und den Aufbau der mitotischen Spindel sicher, bevor die Zelle in die Mitose eintritt. Der G1 Kontrollpunkt wird von dem Genprodukt des p53 Tumorsuppressorgens aktiviert. p53 wird nach Detektion von Veränderungen im

20 Metabolismus oder der genomischen Integrität der Zelle aktiviert und kann entweder einen Stop der Zellzyklusprogression oder Apoptose auslösen. Dabei spielt die transkriptionelle Aktivierung der Expression des CDK Inhibitorproteins p21 durch p53 eine entscheidende Rolle. Ein zweiter Zweig des G1 Kontrollpunktes umfaßt die Aktivierung der ATM und Chk1 Kinasen nach DNA-Schädigung durch UV-Licht oder

25 ionisierende Strahlung und schließlich die Phosphorylierung und den nachfolgenden proteolytischen Abbau der cdc25A Phosphatase (Mailand N. et al. (2000). Rapid destruction of human cdc25A in response to DNA damage. *Science* 288, 1425-1429). Daraus resultiert eine Arretierung des Zellzykluses, da die inhibitorische Phosphorylierung der CDKs nicht entfernt wird. Nach Aktivierung des G2/M

30 Kontrollpunktes durch Schädigung der DNA sind beide Mechanismen in ähnlicher Weise daran beteiligt, die Progression durch den Zellzyklus zu stoppen.

Der Verlust der Regulation des Zellzyklusses und der Verlust der Funktion der Kontrollpunkte sind Charakteristika von Tumorzellen. Der CDK-Rb-Signalweg ist in

über 90% humaner Tumorzellen von Mutationen betroffen. Diese Mutationen, die schließlich zur inaktivierenden Phosphorylierung des RB führen, schließen die Überexpression von D- und E-Zyklinen durch Genamplifikation oder chromosomale Translokationen, inaktivierende Mutationen oder Deletionen von CDK-Inhibitoren des p16-Typs, sowie erhöhten (p27) oder verminderten (CycD) Proteinabbau ein. Die zweite Gruppe von Genen, die durch Mutationen in Tumorzellen getroffen sind, kodiert für Komponenten der Kontrollpunkte. So ist p53, das essentiell für die G1 und G2/M Kontrollpunkte ist, das am häufigsten mutierte Gen in humanen Tumoren (ca. 50%). In Tumorzellen, die p53 ohne Mutation exprimieren, wird es häufig aufgrund einer stark erhöhten Proteindegradation inaktiviert. In ähnlicher Weise sind die Gene anderer für die Funktion der Kontrollpunkte notwendiger Proteine von Mutationen betroffen, zum Beispiel ATM (inaktivierende Mutationen) oder cdc25 Phosphatasen (Überexpression).

Überzeugende experimentelle Daten deuten darauf hin, daß CDK2/Cyc-Komplexe eine entscheidende Position während der Zellzyklusprogression einnehmen: (1) Sowohl dominant-negative Formen der CDK2, wie die transkriptionelle Repression der CDK2 Expression durch anti-sense Oligonukleotide bewirken einen Stopp der Zellzyklusprogression. (2) Die Inaktivierung des CycA Gens in Mäusen ist letal. (3) Die Störung der Funktion des CDK2/CycA Komplexes in Zellen mittels zell-permeabler Peptide führte zur Tumorzell-selektiven Apoptose (Chen Y.N.P. et al. (1999). Selective killing of transformed cells by cyclin/cyclin-dependent kinase 2 antagonists. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 4325-4329).

Veränderungen der Zellzykluskontrolle spielen nicht nur bei Krebserkrankungen eine Rolle. Der Zellzyklus wird durch eine Reihe von Viren, sowohl durch transformierende, wie durch nicht-transformierende, aktiviert um die Vermehrung der Viren in der Wirtszelle zu ermöglichen. Der fälschliche Eintritt in den Zellzyklus von normalerweise post-mitotischen Zellen wird mit verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht . Die Mechanismen der Zellzyklusregulation, ihrer Veränderungen in Krankheiten und eine Vielzahl von Ansätzen zur Entwicklung von Inhibitoren der Zellzyklusprogression und speziell der CDKs wurden bereits in mehreren Publikationen ausführlich zusammenfassend beschrieben (Sielecki T.M. et al. (2000). Cyclin-dependent kinase

inhibitors: useful targets in cell cycle regulation. *J. Med. Chem.* 43, 1-18; Fry D.W. & Garrett M.D. (2000). Inhibitors of cyclin-dependent kinases as therapeutic agents for the treatment of cancer. *Curr. Opin. Oncol. Endo. Metab. Invest. Drugs* 2, 40-59; Rosania G.R. & Chang Y.T. (2000). Targeting hyperproliferative disorders with cyclin 5 dependent kinase inhibitors. *Exp. Opin. Ther. Patents* 10, 215-230; Meijer L. et al. (1999). Properties and potential applications of chemical inhibitors of cyclin-dependent kinases. *Pharmacol. Ther.* 82, 279-284; Senderowicz A.M. & Sausville E.A. (2000). Preclinical and clinical development of cyclin-dependent kinase modulators. *J. Natl. Cancer Inst.* 92, 376-387).

10 Erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel I können zum anderen auch Rezeptortyrosinkinasen und deren Liganden, die spezifisch die Funktion von Endothelzellen regulieren, inhibieren. Rezeptortyrosinkinasen und deren Liganden, die spezifisch die Funktion von Endothelzellen regulieren, sind in entscheidender 15 Weise an der physiologischen, wie auch der pathogenen Angiogenese beteiligt. Von besonderer Bedeutung ist hier das VEGF/VEGF-Rezeptor System. In pathologischen Situationen die mit einer verstärkten Neovaskularisation einhergehen wurde eine erhöhte Expression von angiogenen Wachstumsfaktoren und ihrer Rezeptoren 20 gefunden. So exprimieren die meisten soliden Tumoren große Mengen an VEGF, und die Expression der VEGF-Rezeptoren ist vorzugsweise in den Endothelzellen, die in der Nähe der Tumoren liegen oder durch diese hindurchführen, deutlich erhöht (Plate et al., *Cancer Res.* 53, 5822-5827, 1993). Die Inaktivierung des VEGF/VEGF-Rezeptorsystems durch VEGF-neutralisierende Antikörper (Kim et al., *Nature* 362, 25 841-844, 1993), retrovirale Expression dominant-negativer VEGF-Rezeptorvarianten (Millauer et al., *Nature* 367, 576-579, 1994), rekombinanter VEGF-neutralisierender Rezeptorvarianten (Goldman et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 8795-8800, 1998), oder niedermolekularer Inhibitoren der VEGF-Rezeptortyrosinkinase (Fong et al., *Cancer Res.* 59, 99-106, 1999; Wedge et al., *Cancer Res.* 60, 970-975, 2000; Wood et al., *Cancer Res.* 60, 2178-2189, 2000) resultierten in einem verringerten 30 Tumorwachstum und einer verringerten Tumorvaskularisierung. Somit ist die Hemmung der Angiogenese ein möglicher Behandlungsmodus für Tumorerkrankungen.

Erfindungsgemäße Verbindungen können dementsprechend entweder Zyklin-abhängigen Kinasen, wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9, sowie der Glycogen-Synthase-Kinase (GSK-3 β) und VEGF-Rezeptortyrosinkinasen oder Zyklin-abhängigen Kinasen oder VEGF-

- 5 Rezeptortyrosinkinasen inhibieren. Diese Wirkungen tragen dazu bei, dass die erfundungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können bei der Behandlung von Krebs, Angiofibroma, Arthritis, Augenerkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Aloperie und Mukositis, Crohn-Krankheit, Endometriose, fibrotische Erkrankungen, Hämangioma, kardiovaskulären
- 10 Erkrankungen, infektiösen Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronischen und akuten neurodegenerativen Erkrankungen, sowie von Verletzungen des Nervengewebes, viralen Infektionen, zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B.
- 15 Stents, als Immunsuppressiva, zur Unterstützung der narbenfreien Wundheilung, bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis, wobei unter Krebs solide Tumoren, Tumor- oder Metastasenwachstum, Kaposi Sarkom, Morbus Hodgkin und Leukämie, unter Arthritis, rheumatoide Arthritis, unter Augenerkrankungen, diabetische
- 20 Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Aloperie und Multiple Sklerose, unter fibrotische Erkrankungen, Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, unter infektiösen Erkrankungen durch unizelluläre Parasiten hervorgerufene
- 25 Erkrankungen, unter kardiovaskulären Erkrankungen Stenosen, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Arteriosklerosen und Restenosen, unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopathische Syndrome,
- 30 Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, unter chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's Erkrankung, amyotrophe Lateralsklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, unter akut neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und

Neurotraumata,
und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B oder C,
und HIV Erkrankungen zu verstehen sind.

5 Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden
diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem
Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische,
organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser,
Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche
10 Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in
fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in
flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen
vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe, wie
Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren; Salze zur
15 Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.
Diese pharmazeutischen Präparate sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden
Erfindung.

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder
20 Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in
polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der
Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen
25 davon sowie Liposomen oder deren Bestandteile verwendet werden.

Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit
Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose,
Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form
30 erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigefügt ist.

Die enteralen, parenteralen und oralen Applikationen sind ebenfalls Gegenstand der
vorliegenden Erfindung.

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5-1000 mg, vorzugsweise 50-200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs, Augenerkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Arthritis, 10 Endometriose, fibrotische Erkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Alopezie und Mukositis, infektiösen Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronischen und akuten neurodegenerativen Erkrankungen, sowie von Verletzungen des Nervengewebes, viralen Infektionen, Hämangioma, Angiofibroma, Crohn-Krankheit, zur Hemmung der Reocclusion von 15 Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, z.B. bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, als Immunsuppressiva, zur Unterstützung der narbenfreien Wundheilung, bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis, wobei unter Krebs solide Tumoren, Tumor- oder Metastasenwachstum, Kaposis 20 Sarkom, Morbus Hodgkin und Leukämie, unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Alopezie und Multiple Sklerose, unter kardiovaskulären Erkrankungen Stenosen, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Arteriosklerosen und Restenosen, unter infektiösen Erkrankungen durch unizelluläre Parasiten hervorgerufene 25 Erkrankungen, unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, unter chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's Erkrankung, 30 amyotrophe Lateral-sklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, unter akut neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, unter Arthritis, rheumatoide Arthritis,

unter Augenerkrankungen, diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, unter fibrotische Erkrankungen, Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B oder C, 5 und HIV Erkrankungen zu verstehen sind.

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel zur Behandlung der oben aufgeführten Erkrankungen, die mindestens eine Verbindung gemäß der allgemeinen Formel I enthalten, sowie Arzneimittel mit geeigneten Formulierungs- 10 und Trägerstoffen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind entweder gute 15 gute Inhibitoren von Zyklin-abhängigen Kinasen, wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9, sowie der Glycogen-Synthase-Kinase (GSK- 3B), und der VEGF-Rezeptortyrosinkinasen oder von Inhibitoren der Zyklin- abhängigen Kinasen oder gute Inhibitoren von VEGF-Rezeptortyrosinkinasen.

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese 20 bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar. Es ist ebenfalls möglich, alle hier beschriebenen Umsetzungen in Parallel-Reaktoren oder mittels kombinatorischer Arbeitstechniken durchzuführen. Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung in die Enantiomeren bzw. E/Z- 25 Isomeren aufgetrennt werden. Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß einer Base oder Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

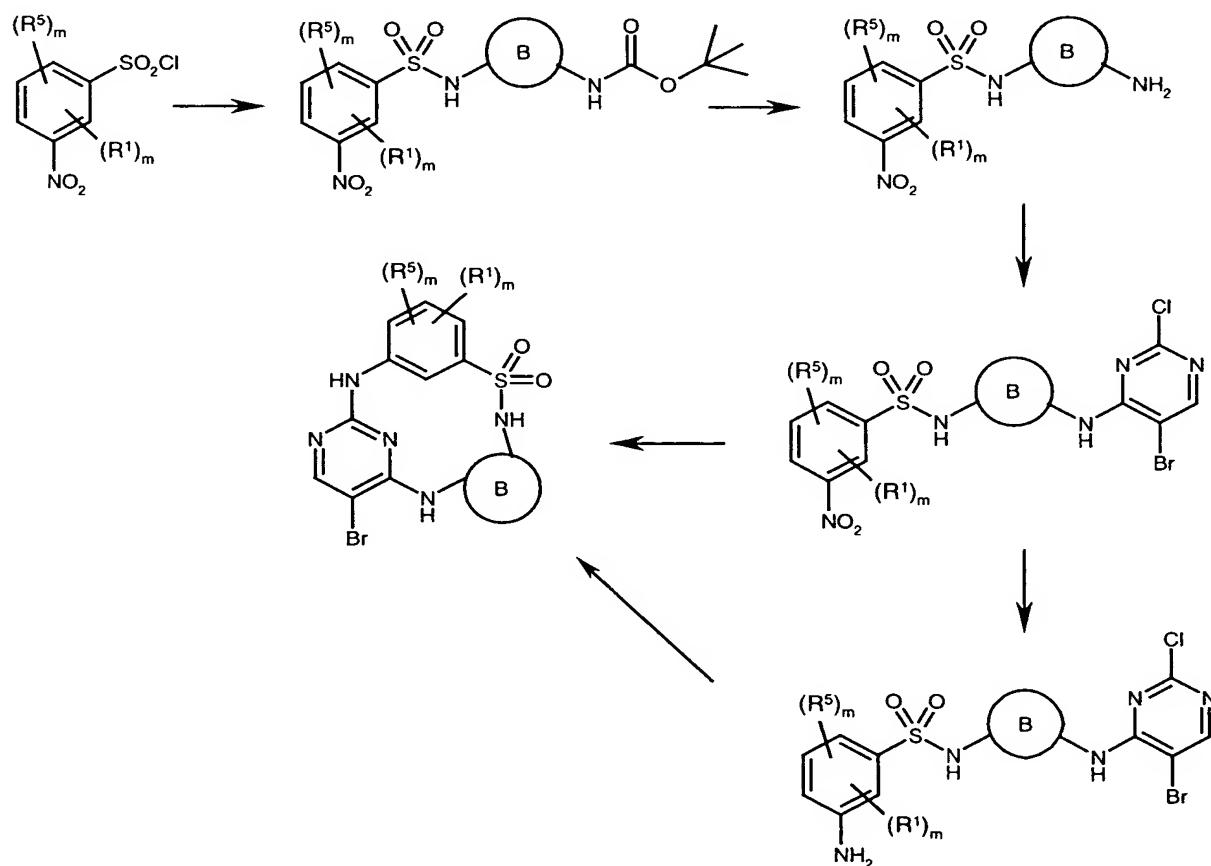
Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese

5 Beispiele zu beschränken.

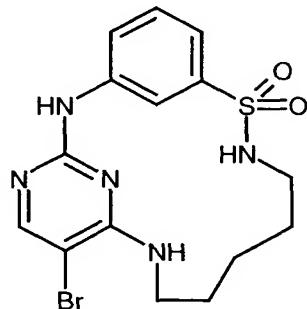
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich neben dem bereits oben beschriebenen erfindungsgemäßen Eintopfverfahren auch gemäß den folgenden allgemeinen Verfahrensvarianten herstellen:

10 Herstellung der 5-Brom-Derivate

Verfahrensvariante 1a



In den allgemeinen Formeln haben R¹, R⁵, B und m die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung.

Beispiel 1.0**Herstellung von 1⁵-Brom-4-thia-2,5,11-triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacycloundecaphane 4,4-dioxide**

5

Eine Lösung von 100 mg (0,22 mmol) 3-Amino-N-[5-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-pentyl]-benzolsulfonamid in Acetonitril / Wasser / 2-Butanol (8,5 ml / 1,5 ml / 0,5 ml) wird mittels Spritzenpumpe innerhalb von 2 Stunden zu einer refluxierenden

10 Lösung von Acetonitril / Wasser / 4 molare Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan (45 ml / 5 ml / 0,6 ml) gegeben. Nach weiteren 60 min wird das Acetonitril am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand mit Wasser (30 ml) versetzt. Man extrahiert mit Essigester (3x). Die vereinten organischen Phasen werden mit 1M NaHCO₃-Lösung, 10% Zitronensäure, 1M NaHCO₃ Lösung gewaschen, getrocknet
 15 (Na₂SO₄), filtriert und eingeengt. Man erhält 83 mg (0,20 mmol, entsprechend 90 % der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 9.65 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 3.42 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.42 (m, 4H).

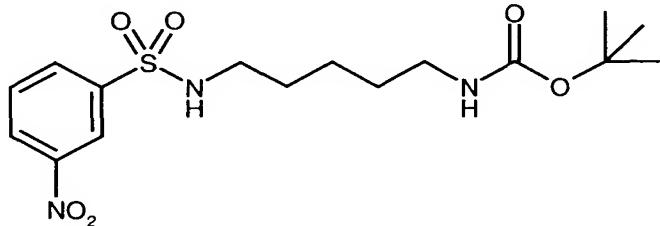
20 ¹³C-NMR (DMSO): 158.5s, 158.3s, 156.1d, 140.9s, 139.7s, 130.0d, 122.7d, 118.8d, 117.9d, 93.1s, 66.7t, 41.0t, 27.0t, 26.1t, 22.8t.

MS: 412 (ES).

Herstellung der Zwischenprodukte nach Verfahrensvariante 1a

1a) Herstellung von [5-(3-Nitro-benzolsulfonylamino)-penty]-carbamidsäure-*tert*-butylester

5

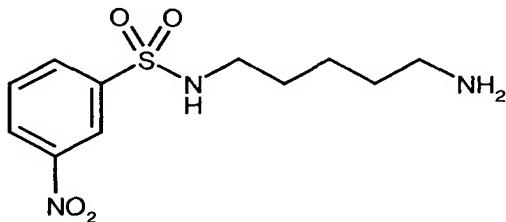


Zu einer Lösung von 3,21 g (14,5 mmol) 3-Nitrobenzolsulfonylchlorid und 3,0 ml (14,4 mmol) N-Boc-1,5-diaminopentan in 50 ml Aceton und 15 ml Wasser werden 4,2 ml (30,1 mmol) Triethylamin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Aceton am Rotationsverdampfer abgezogen. Nach der Zugabe von Wasser (20 ml) wird mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt. Man erhält 5,00 g (12,9 mmol, entsprechend 90% der Theorie) des Produktes als hell gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.49 (m, 2H), 8.19 (dd, 1H), 7.88 (m, 2H), 6.72 (t, 1H), 2.82 (m, 4H), 1.32 (m, 15H).

20

1b) Herstellung von *N*-(5-Amino-pentyl)-3-nitro-benzolsulfonamid



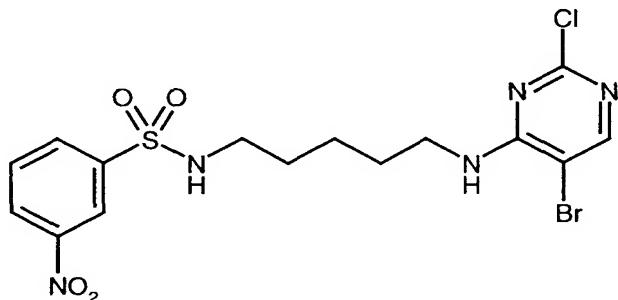
5,00 g (12,9 mmol) [5-(3-Nitro-benzolsulfonylamino)-penty]-carbamidsäure-*tert*-butylester werden mit 15 ml Trifluoressigsäure versetzt und 90 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt und der Rückstand

mit gesättigter NaHCO_3 Lösung basisch gestellt. Anschließend wird mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt. Man erhält 3,4 g (11,8 mmol, entsprechend 91% der Theorie) des Produktes.

5

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.49 (m, 2H), 8.19 (dd, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.60 (br, 3H), 2.73 (m, 4H), 1.35 (m, 6H).

10 **1c) Herstellung von *N*-[5-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-pentyl]-3-nitro-benzolsulfonamid**



15 Eine Lösung von 1,2 g (5,3 mmol) 5-Brom-2,4-dichlor-pyrimidin in 30 ml Acetonitril wird zu einer Lösung von 1,5 g (5,2 mmol) *N*-(5-Amino-pentyl)-3-nitro-benzolsulfonamid in 50 ml Acetonitril gegeben. Das Reaktionsgemisch wird mit 1,0 ml (7,2 mmol) Triethylamin versetzt und 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Wasser (50 ml) wird mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester 2:1, Flashmaster II).

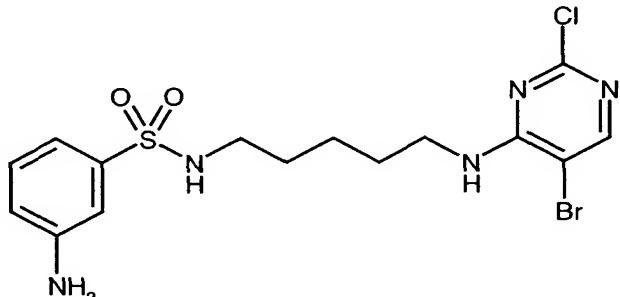
20 Man erhält 1,5 g (3,1 mmol, entsprechend 60% der Theorie) des Produktes.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.49 (m, 2H), 8.19 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 7.68 (t, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 1.45 (m, 4H), 1.21 (m, 2H).

MS: 478 (ES).

25

1d) Herstellung von 3-Amino-N-[5-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-pentyl]-benzolsulfonamid



5

Eine Lösung von 300 mg (0,63 mmol) *N*-[5-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-pentyl]-3-nitro-benzolsulfonamid in 6 ml Ethanol wird mit 600 mg Zinn(II)chlorid versetzt und 30 min bei 70°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das

10 Reaktionsgemisch vorsichtig auf Eiswasser gegeben und mit gesättigter NaHCO₃ Lösung basisch gestellt. Man extrahiert mit Essigester (3x). Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Essigester/Hexan 4:1). Man erhält 112 mg (0,25 mmol, entsprechend 40% der Theorie) des Produktes.

15

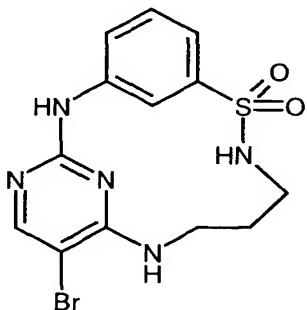
¹H-NMR (DMSO): 8.20 (s, 1H), 7.70 (br, 1H), 7.31 (br, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.45 (m, 4H), 1.21 (m, 2H).

MS: 448 (ES).

20

Beispiel 1.1**Herstellung von 1⁵-Bromo-4-thia-2,5,9-triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclononaphane-4,4-dioxide**

5

**Methode A**

Eine Lösung von 200 mg (0,48 mmol) 3-Amino-N-[3-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-

10 ylamino)-propyl]-benzolsulfonamid in Acetonitril / Wasser / 2-Butanol (9,0 ml / 1,0 ml / 0,3 ml) wird mittels Spritzenpumpe innerhalb von 2.5 Stunden zu einer refluxierenden Lösung von Acetonitril / Wasser / 4 molare Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan (45 ml / 5 ml / 0,6 ml) gegeben. Nach weiteren 3 Stunden unter Rückfluss wird das Ölbad abgeschaltet und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhält 112 mg (0,31 mmol) des Produktes. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeengt. Der gebildete Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und abfiltriert. Nach dem Trocknen erhält man weitere 45 mg (0,12 mmol) des Produktes. Die Gesamtausbeute an Produkt beträgt somit 157 mg (0,41 mmol, entsprechend 85% der Theorie).

Methode B

Eine Lösung von 450 mg (1,00 mmol) N-[3-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-propyl]-3-nitro-benzolsulfonamid in 9,5 ml Ethanol wird mit 960 mg Zinn(II)chlorid

25 versetzt und 30 min bei 70°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch vorsichtig auf Eiswasser gegeben und mit 1N NaOH Lösung basisch gestellt. Man extrahiert mit Essigester (3x). Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Essigester / Hexan 4:1). Man erhält 72 mg des

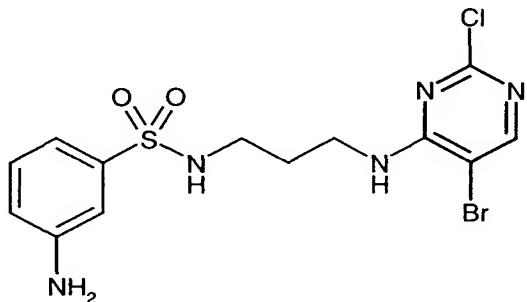
Rohproduktes. Man versetzt mit 1N HCl und extrahiert mit Essigester. Aus der wässrigen Phase fällt ein farbloser Feststoff aus. Der Feststoff wird abfiltriert und getrocknet. Man erhält 20 mg (0,05 mmol, entsprechend 5% der Theorie) des Produktes.

5

¹H-NMR (DMSO): 10.45 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.35 (br, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 1.82 (m, 2H).
MS: 384 (ES).

10 **Herstellung des Zwischenproduktes nach Verfahrensvariante 1a**

1e) **Herstellung von 3-Amino-N-[3-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-propyl]-benzolsulfonamid**



15

Eine Lösung von 1,35 g (2,99 mmol) *N*-[3-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-propyl]-3-nitro-benzolsulfonamid in 100 ml Tetrahydrofuran wird unter Argon bei Raumtemperatur mit 15 ml einer 15%igen Lösung von Ti(III)Cl in etwa 10%iger Salzsäure versetzt. Nach 17 Stunden wird die Reaktionslösung erneut mit 1 ml der

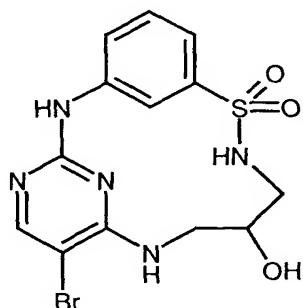
20 Ti(III)Cl-Lösung versetzt und weitere 3 h gerührt. Der Ansatz wird mit 1N NaOH Lösung basisch gestellt und anschließend filtriert. Der Filterkuchen wird 2x mit jeweils 100 ml Essigester / MeOH (30 ml / 20 ml) nachgewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeengt und danach mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet
25 (Na₂SO₄), filtriert und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Dichlormethan / MeOH 95:5, Flashmaster II). Man erhält 624 mg (1,48 mmol, entsprechend 49% der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 8.21 (s, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.65 (m, 2H).

Beispiel 1.2

5

Herstellung von *rac*-1⁵-Bromo-4-thia-2,5,9-triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclonaphan-7-ol-4,4-dioxide



10

Eine Lösung von 150 mg (0,34 mmol) 3-Amino-N-[3-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-2-hydroxy-propyl]-benzolsulfonamid in Acetonitril / Wasser (9,0 ml / 1,0 ml) wird mittels Spritzenpumpe innerhalb von 2,5 Stunden zu einer refluxierenden Lösung von Acetonitril / Wasser / 4 molare Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan (45 ml / 5 ml / 0,6 ml) gegeben. Nach weiteren 4 Stunden unter Rückfluss wird das Ölbad abgeschaltet und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit MeCN gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhält 125 mg (0,31 mmol, entsprechend 91% der Theorie) des Produktes.

15

¹H-NMR (DMSO): 10.65 (br, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.41 (br, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.94 (dd, 1H), 3.49 (m, 1H), 2.88 (m, 2H).

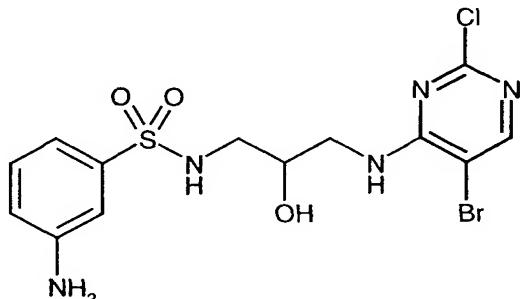
MS: 402 (ES).

20

25

Herstellung der Zwischenprodukte nach Verfahrensvariante 1a

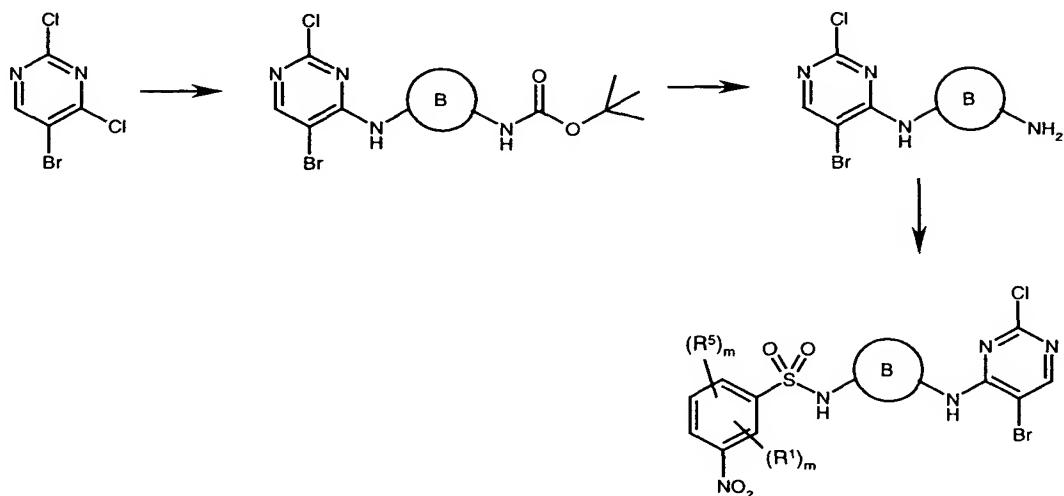
1f) 3-Amino-N-[3-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-2-hydroxy-propyl]-benzolsulfonamid



5

Eine Lösung von 258 mg (0,553 mmol) *N*-[3-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-2-hydroxy-propyl]-3-nitro-benzolsulfonamid in 20 ml Tetrahydrofuran wird unter Argon bei Raumtemperatur mit 2,6 ml einer 15%igen Lösung von Ti(III)Cl in etwa 10%iger
 10 Salzsäure versetzt. Nach 2 Stunden wird die Reaktionslösung erneut mit 0,2 ml der Ti(III)Cl-Lösung versetzt und weitere 60 min gerührt. Der Ansatz wird mit 1M NaOH Lösung basisch gestellt und anschließend filtriert. Der Filterkuchen wird 2x mit jeweils 50 ml Essigester / MeOH (30 ml / 20 ml) nachgewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeengt und danach mit Essigester extrahiert (2x). Die
 15 vereinten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Dichlormethan / MeOH 95:5, Flashmaster II). Man erhält 155 mg (0,36 mmol, entsprechend 64% der Theorie) des Produktes.
 20 ¹H-NMR (DMSO): 8.25 (s, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.14 (d, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.72 (m, 2H).

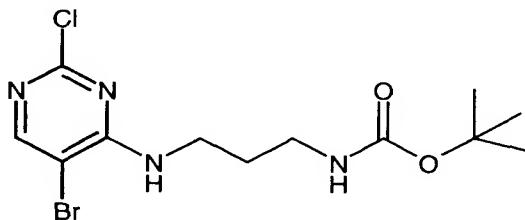
Herstellung der Zwischenprodukte nach Verfahrensvariante 1b



5 In den allgemeinen Formeln haben R^1 , R^5 , B und m die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung.

1g) Herstellung von [3-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-propyl]-carbaminsäure-tert-butyl-ester

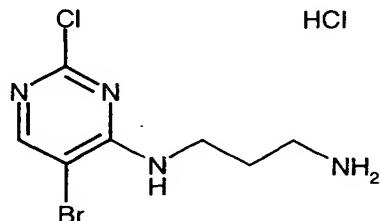
10



15 Eine Lösung von 6,1 g (26,6 mmol) 5-Brom-2,4-dichlor-pyrimidin in 100 ml Acetonitril wird sukzessive mit 5,0 g (28,7 mmol) *N*-Boc-1,3-diaminopropan und 4,5 ml (32,4 mmol) Triethylamin versetzt und 3,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird mit 200 ml Essigester verdünnt. Man wäscht mit gesättigter NaCl Lösung, Zitronensäure (10%), gesättigter NaHCO₃ Lösung sowie gesättigter NaCl Lösung. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingeeengt. Man erhält 9,7 g (26,6 mmol, entsprechend 100 % der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 8.22 (s, 1H), 7.63 (t, 1H), 6.79 (t, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).

5 **1h) Herstellung von *N*-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-yl)-propan-1,3-diamin Hydrochlorid**



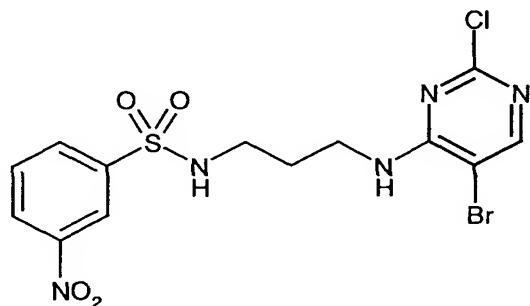
10 Eine Lösung von 5,0 g (13,7 mmol) [3-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-propyl]-carbaminsäure-*tert*-butyl-ester in 150 ml Acetonitril wird mit 25 ml einer 4 molaren Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 4 h wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand im Trockenschrank getrocknet. Man erhält 4.1 g (13,7 mmol, 15 entsprechend 100 % der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 8.26 (s, 1H), 7.95 (m, 5H), 3.42 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 1.96 (m, 2H).

MS: 265 (ES).

20

1i) Herstellung von *N*-[3-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-propyl]-3-nitro-benzolsulfonamid



25

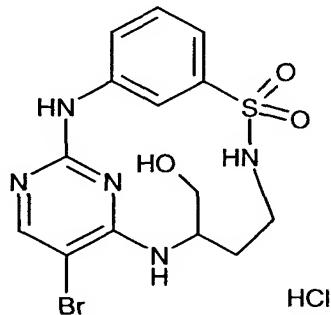
Eine Lösung von 530 mg (1,76 mmol) *N*-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-yl)-propan-1,3-diamin Hydrochlorid und 352 mg (1,60 mmol) 3-Nitrobenzolsulfonylchlorid in 20 ml Aceton / 6 ml Wasser wird bei Raumtemperatur mit 1 ml Triethylamin versetzt. Nach 2.5 h wird das organische Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Nach 5 der Zugabe von Wasser (20 ml) wird mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Zitronensäure (10%), gesättigter NaHCO₃ Lösung sowie gesättigter NaCl Lösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingeengt. Man erhält 633 mg (1,41 mmol, entsprechend 87 % der Theorie) des Produktes.

10

¹H-NMR (DMSO): 8.48 (m, 2H), 8.19 (m, 2H), 8.00 (t, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.63 (t, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.88 (t, 2H), 1.67 (m, 2H).

Beispiel 1.3

15 **Herstellung von *rac*-1⁵-Bromo-4-thia-2,5,9-triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclonaphane-8-methanol-4,4-dioxide hydrochloride**



20

Eine Lösung von 145 mg (0,33 mmol) 3-Amino-*N*-[3-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-4-hydroxy-butyl]-benzolsulfonamid in Acetonitril / Methanol / Wasser (9,0 ml / 2,0 ml / 1,0 ml) wird mittels Spritzenpumpe innerhalb von 3 h zu einer refluxierenden Lösung von Acetonitril / Wasser / 4 molare Lösung von

25 Chlorwasserstoff in Dioxan (45 ml / 5 ml / 0,8 ml) gegeben. Nach weiteren 14 h unter Rückfluss werden am Rotationsverdampfer ca. 20 ml Acetonitril abgezogen. Nach dem Erkalten wird der gebildete Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und Diisopropylether nachgewaschen und getrocknet. Man erhält 97 mg (0,22 mmol, entsprechend 67 % der Theorie) des Produktes in Form des Hydrochlorides.

30

¹H-NMR (DMSO): 10.22 (s, 1H), 8.99 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.40 (m, 3H), 6.95 (br, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.61 (m, 1H).

MS: 414 (ES).

5

Das Racemat wird mittels chiraler HPLC präparativ in die Enantiomere getrennt:

Säule: Chiralpak AD (20 µm); 250 x 60 mm

Eluenten: Hexan / Ethanol 80 / 20 + 0.1% DEA

Fluß: 100 ml / min

10 Detektor: UV 280 nm

Temperatur: RT

Retention: Enantiomer (+): 38,5 min, 1.3 (+)-Enantiomer

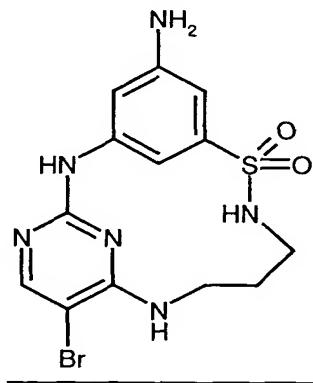
Enantiomer (-): 59,1 min, 1.3 (-)-Enantiomer

15

Beispiel 1.4

Herstellung von 1⁵-Bromo-4-thia-2,5,9-triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclononaphan-3⁵-amine- 4,4-dioxide

20



Eine Lösung von 46 mg (0.11 mmol) 1⁵-Bromo-3⁵-nitro-4-thia-2,5,9-triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclononaphane-4,4-dioxide hydrochlorid in 1 ml THF wird 25 bei Raumtemperatur mit 0.4 ml einer 15%igen Lösung von Ti(III)Cl in etwa 10%iger Salzsäure versetzt. Nach 67 h wird erneut mit 0.2 ml einer 15%igen Lösung von Ti(III)Cl in etwa 10%iger Salzsäure versetzt und weitere 21 h gerührt. Der Ansatz wird mit 2N NaOH Lösung basisch gestellt und gegen Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit NaCl Lösung gewaschen und

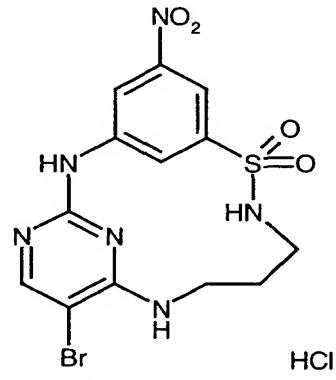
anschließend mittels Whatman Filter filtriert und eingeengt. Der gebildete Rückstand wird aus Methanol / Diisopropylether umkristallisiert. Man erhält 24 mg (0.06 mmol, entsprechend 55 % der Theorie) des Produktes.

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 9.45 (br, 1H), 8.51 (br, 1H), 8.02 (br, 1H), 7.53 (br, 1H), 7.31 (br, 1H), 6.60 (br, 1H), 6.48 (br, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.30 (m, 4H), 1.78 (m, 2H).
 MS: 399 (ES).

10 **Beispiel 1.5**

Herstellung von 1⁵-Bromo-3⁵-nitro-4-thia-2,5,9-triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclononaphane- 4,4-dioxide hydrochloride

15



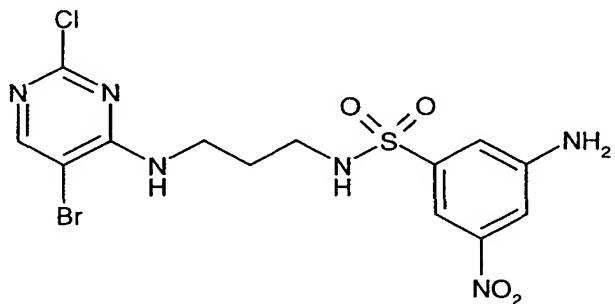
Eine Lösung von 420 mg (0,90 mmol) 3-Amino-N-[3-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-propyl]-5-nitro-benzolsulfonamid in Acetonitril / DMF (7.0 ml / 3.0 ml) wird mittels Spritzenpumpe innerhalb von 2 h zu einer refluxierenden Lösung von
 20 Acetonitril / 4 molare Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan (150.0 ml / 2.5 ml) gegeben. Nach dem Abkühlen wird der gebildete Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wird eingeengt und Rückstand mit Methanol digeriert. Man erhält 151 mg (0,36 mmol, entsprechend 40 % der Theorie) des Produktes in Form des Hydrochlorides.

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 10.68 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.15 (m, 4H), 8.02 (m, 1H), 3.41 (m, 4H), 1.83 (m, 2H).
 MS: 429 (ES).

Herstellung der Zwischenprodukte nach Verfahrensvariante 1a

1j) Herstellung von 3-Amino-N-[3-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-propyl]-5-nitro-benzolsulfonamid

5

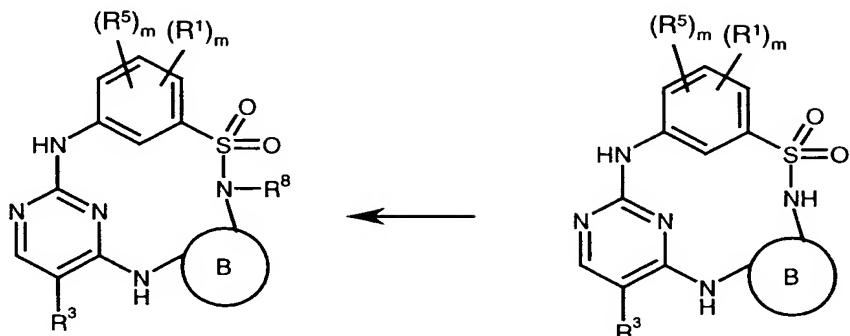


Eine Lösung von 602 mg (1.28 mmol) *N*-[3-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-
10 propyl]-3,5-dinitro-benzolsulfonamid in 10 ml THF wird bei Raumtemperatur mit 4.2
ml einer 15%igen Lösung von Ti(III)Cl in etwa 10%iger Salzsäure versetzt. Nach 2 h
wird erneut mit 3.0 ml einer 15%igen Lösung von Ti(III)Cl in etwa 10%iger Salzsäure
versetzt und weitere 16 h gerührt. Der Ansatz wird mit 2N NaOH Lösung basisch
gestellt und filtriert. Der Filterkuchen wird mit THF und Wassser nachgewaschen.
15 Das THF des Filtrats wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand
gegen Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mittels
Whatman Filter filtriert und eingeengt. Man erhält 440 mg (0.95 mmol, entsprechend
74 % der Theorie) des Produktes.
20 MS: 465 (ES).

Herstellung von N-Alkyl-Derivate

Verfahrensvariante 2

5



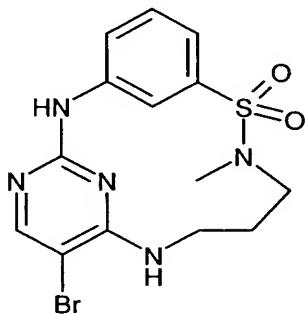
In den allgemeinen Formeln haben R^1 , R^3 , R^5 , R^8 , B und m die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung.

10

Beispiel 2.0

Herstellung von 1^5 -Bromo-5-methyl-4-thia-2,5,9-triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclonaphane- 4,4-dioxide

15



20 Eine Lösung von 35 mg (0.09 mmol) 1^5 -Bromo-4-thia-2,5,9-triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclonaphane-4,4-dioxide in 4 ml DMSO wird bei Raumtemperatur mit 6 mg (0,15 mmol) einer 60 %igen Dispersion von Natriumhydrid in Mineralöl versetzt und 10 min gerührt. Anschließend erfolgt die Zugabe von 7 μ l Methyljodid. Nach 4 h wird erneut mit 6 mg einer 60 %igen Dispersion von Natriumhydrid in
 25 Mineralöl sowie 7 μ l Methyljodid versetzt und über Nacht gerührt. Der Ansatz wird mit Essigester verdünnt und mit gesättigter NaCl Lösung gewaschen. Die vereinten

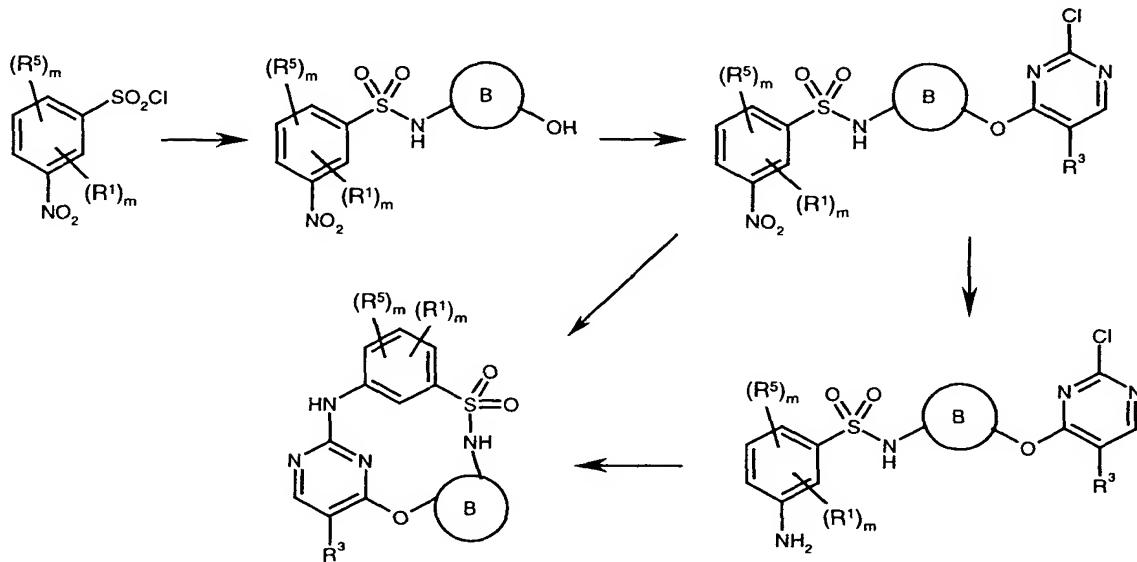
organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird mit MTB-Ether digeriert. Man erhält 10 mg (0.03 mmol, entsprechend 27% der Theorie) des Produktes.

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 9.78 (s, 1H), 9.08 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.40 (m, 4H), 3.44 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 1.95 (m, 2H).
 MS: 398 (ES).

Herstellung der 4-Oxo-Derivate

10

Verfahrensvariante 3a

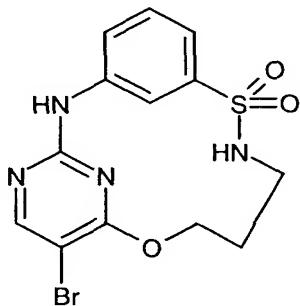


15

In den allgemeinen Formeln haben R^1 , R^3 , R^5 , B und m die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung.

Beispiel 3.0**Herstellung von 1⁵-Bromo-9-oxa-4-thia-2,5-diaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclonaphane-4,4-dioxide**

5



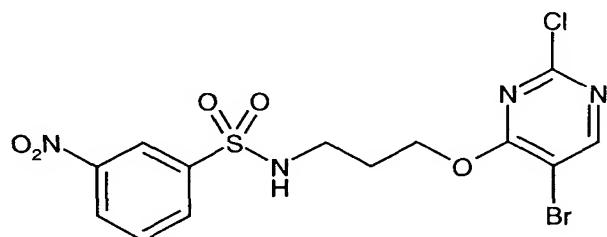
Eine Lösung von 30 mg (0,07 mmol) 3-Amino-N-[3-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-yloxy)-propyl]-benzolsulfonamid in Acetonitril / DMSO (9,5 ml / 0,5 ml) wird mittels Spritzenpumpe innerhalb von 2 Stunden zu einer refluxierenden Lösung von Acetonitril / Wasser / 4 molare Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan (22,5 ml / 2,5 ml / 0,3 ml) gegeben. Nach weiteren 16 h wird das Acetonitril am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand mit 1M NaHCO₃ Lösung versetzt. Man extrahiert mit Essigester (2x). Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird chromatographisch gereinigt (DCM / EtOH 9:1). Man erhält 8 mg (0,02 mmol, entsprechend 30% der Theorie) des Produktes.

20 ¹H-NMR (DMSO): 10.23 (s, 1H), 9.08 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.88 (br, 1H), 7.36 (m, 3H), 4.58 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.07 (m, 2H).
MS: 385 (ES).

Herstellung der Zwischenprodukte nach Verfahrensvariante 3a

3a) Herstellung von *N*-[3-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-yloxy)-propyl]-3-nitro-benzolsulfonamid

5



Eine Lösung von 272 mg (1,05 mmol) N-(3-Hydroxy-propyl)-3-nitro-benzolsulfonamid in 5 ml DMF wird mit 49 mg einer 60 %igen Dispersion von Natriumhydrid in

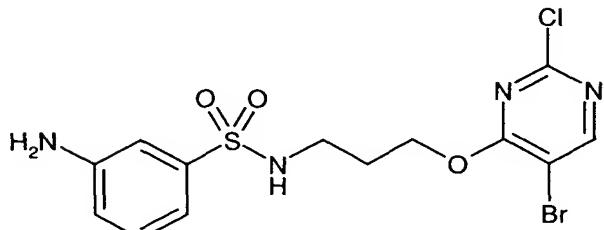
- 10 Mineralöl (1,22 mmol) versetzt und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt mit einer Lösung von 220 mg (0.97 mmol) 5-Brom-2,4-dichlor-pyrimidin in 5 ml DMF und röhrt weitere 2 Stunden. Der Ansatz wird mit gesättigter NaCl Lösung versetzt und anschließend mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden mit NaCl Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt.
- 15 Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Hexan / Essigester 1:1, Flashmaster II). Man erhält 75 mg (0,16 mmol, entsprechend 16% der Theorie) des Produktes.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.66 (s, 1H), 8.47 (m, 2H), 8.16 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.88 (t,

- 20 1H), 4.37 (t, 2H), 3.00 (m, 2H), 1.96 (m, 2H).

MS: 451 (ES).

3b) Herstellung von 3-Amino-N-[3-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-yloxy)-propyl]-benzolsulfonamid



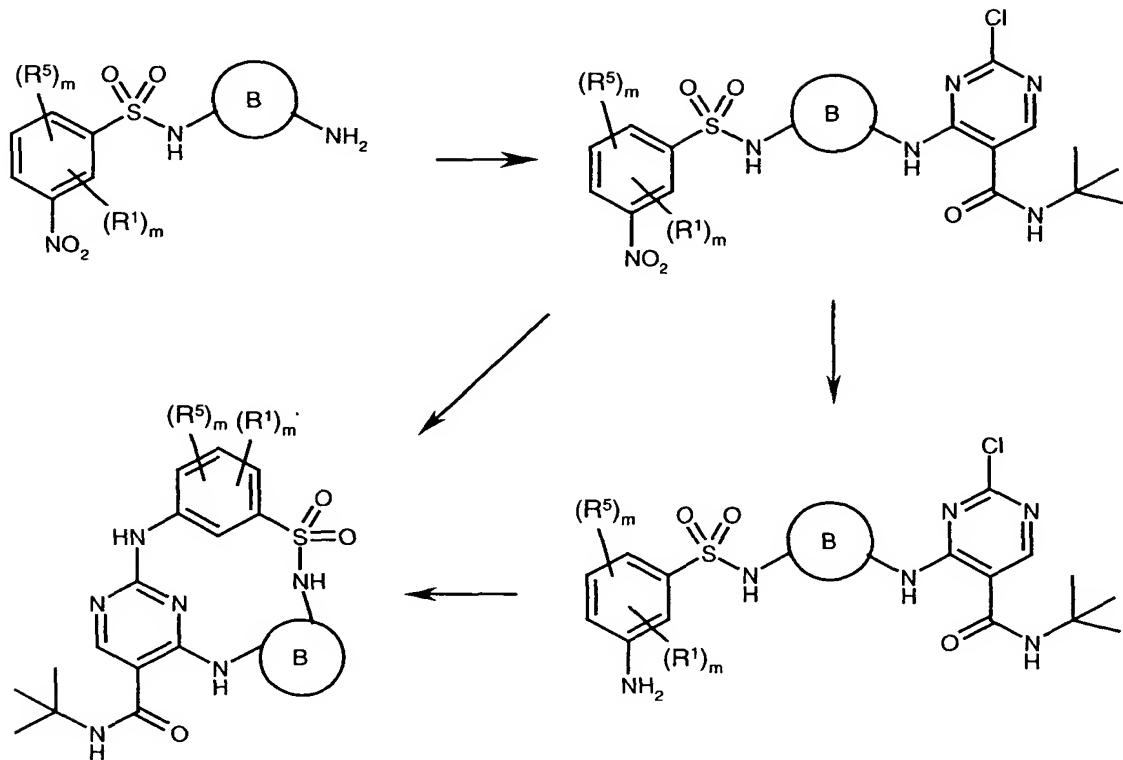
5

Eine Lösung von 70 mg (0.16 mmol) *N*-[3-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-yloxy)-propyl]-3-nitro-benzolsulfonamid in 5 ml THF wird bei 0 °C mit 1,0 ml einer 15%igen Lösung von Ti(III)Cl in etwa 10%iger Salzsäure versetzt. Nach 2 Stunden wird die 10 Reaktionslösung erneut mit 0,2 ml der Ti(III)Cl-Lösung versetzt und eine weitere Stunde gerührt. Der Ansatz wird mit 1N NaOH Lösung basisch gestellt und anschließend filtriert. Der Filterkuchen wird 2x mit jeweils 50 ml Essigester / MeOH (30 ml / 20 ml) nachgewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeengt und danach mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden 15 mit NaCl Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Hexan / Essigester 1:1, Flashmaster II). Man erhält 32 mg (0,08 mmol, entsprechend 49% der Theorie) des Produktes.

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.67 (s, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.12 (t, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.39 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 1.87 (m, 2H).
MS: 421 (ES).

Herstellung der 5-Carboxamid-Derivate

Verfahrensvariante 4

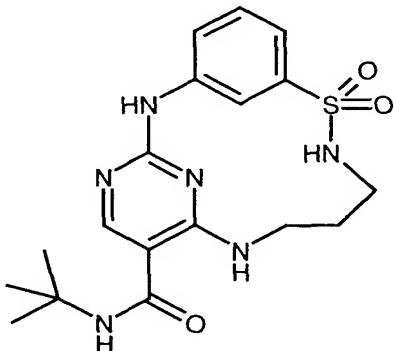


5

In den allgemeinen Formeln haben R^1 , R^5 , B und m die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung.

Beispiel 4.0**Herstellung von *N*-tert-Butyl-4-thia-2,5,9-triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclononaphan-1⁵-carboxamid-4,4-dioxid**

5



Eine Lösung von 150 mg (0,32 mmol) 2-Chlor-4-[3-(3-nitro-benzolsulfonylamino)-propylamino]-pyrimidin-5-carboxylsäure-*tert*-butylamid in 10 ml THF wird unter Argon

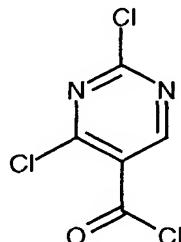
10 bei Raumtemperatur mit 1,6 ml einer 15%igen Lösung von Ti(III)Cl in etwa 10%iger Salzsäure versetzt. Nach 17 Stunden wird die Reaktionslösung erneut mit 0,3 ml der Ti(III)Cl-Lösung versetzt und weitere 4 Stunden gerührt. Der Ansatz wird mit 1M NaOH Lösung basisch gestellt und anschließend filtriert. Der Filterkuchen wird 2x mit jeweils 50 ml Essigester / MeOH (30 ml / 20 ml) nachgewaschen. Das Filtrat wird am

15 Rotationsverdampfer eingeengt und danach mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt. Beim Einengen fällt ein farbloser Feststoff aus, der abfiltriert und getrocknet wird. Man erhält 25 mg (0,06 mmol, entsprechen 18% der Theorie) des Produktes.

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 9.95 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.82 (t, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.38 (m, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 1.86 (m, 2H).
MS: 405 (ES).

Herstellung der Zwischenprodukte nach Verfahrensvariante 4

4a) Herstellung von 2,4-Dichlor-pyrimidin-5-carbonylchlorid



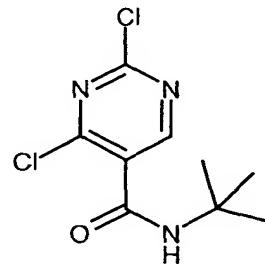
5

Eine Suspension von 21,7 g (139 mmol) 2,4-Dihydroxy-5-carbonsäure-pyrimidin, 96,7 g (463 mmol) Phosphorpentachlorid und 33 ml (348 mmol) Phosphoroxydchlorid wird 5 Stunden bei 115 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch 10 am Rotationsverdampfer eingeengt. Der gebildete Rückstand wird durch Vakuumdestillation (K_p 0,1 mbar: 68 °C) gereinigt. Man erhält 24,9 g (117 mmol, entsprechend 84 % der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 9.11 (s, 1H).

15

4b) Herstellung von 2,4-Dichlor-pyrimidin-5-carbonsäure-*tert*-butylamide

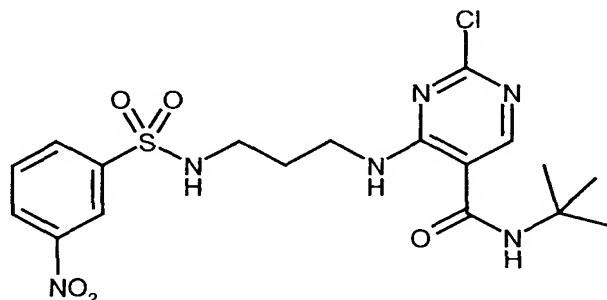


20 Eine Lösung von 24,85 g (117,5 mmol) 2,4-Dichlor-pyrimidin-5-carbonylchlorid in 125 ml THF wird auf –15 °C abgekühlt. Man versetzt langsam mit einer Lösung von 13,2 ml (124,5 mmol) *tert*-Buylamin und 17,4 ml (125,7 mmol) Triethylamin in 50 ml THF, so dass die Temperatur des Reaktionsgemisches kleiner –10 °C bleibt. Es wird weitere 2 Stunden bei –10 °C gerührt, dann wird das Kühlbad entfernt und das 25 Reaktionsgemisch unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 1 Stunde wird

der gebildete Niederschlag abfiltriert und das Filtrat vollständig eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Hexan / Essigester 4:1). Man erhält 14,01 g (56,6 mmol, entsprechend 50% der Theorie) des Produktes.

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.81 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 1.36 (s, 9H).

4c) 2-Chlor-4-[3-(3-nitro-benzolsulfonylamino)-propylamino]-pyrimidin-5-carbonsäure-*tert*-butylamid



10

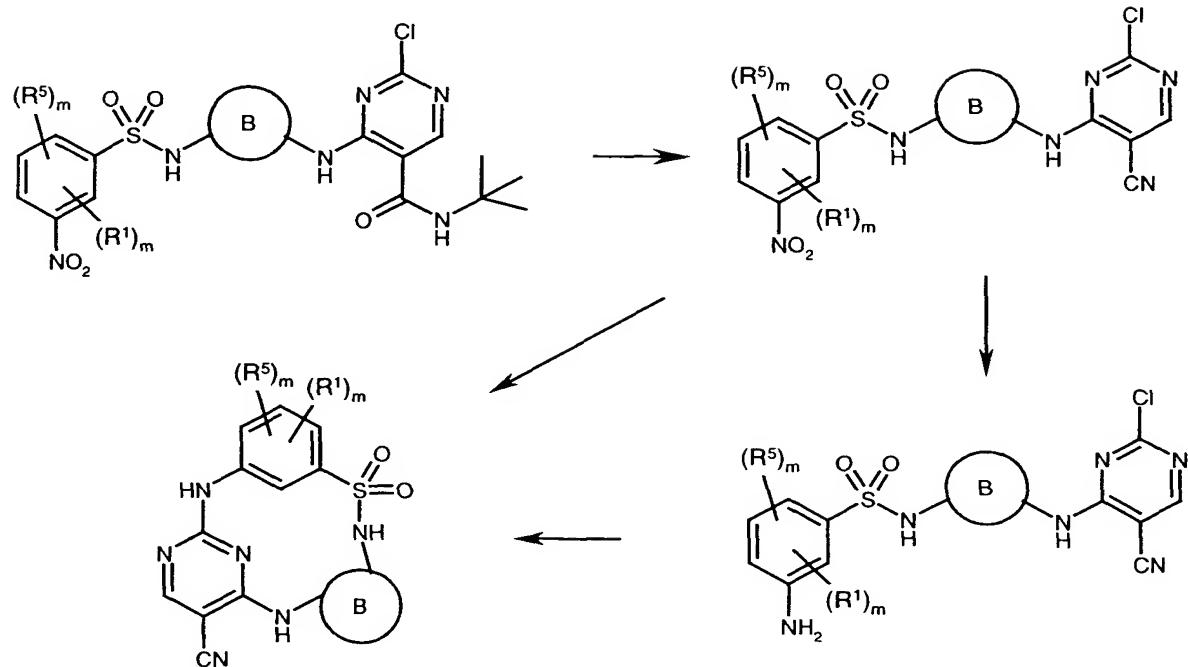
Eine Lösung von 0,95 g (3,83 mmol) 2,4-Dichlor-pyrimidin-5-carbonsäure-*tert*-butylamid in 6 ml THF wird bei Raumtemperatur unter Rühren mit einer Suspension aus 1,00 g (3,86 mmol) *N*-(3-Amino-propyl)-3-nitro-benzolsulfonamid in 9 ml THF / 15 0,55 ml Triethylamin versetzt. Nach 19 Stunden wird der gebildete Niederschlag abgesaugt und mit Essigester gewaschen. Das Filtrat wird einrotiert und der gebildete Rückstand chromatographisch gereinigt (Hexan / Essigester 2:1, Flashmaster II). Man erhält 0,79 g (1,67 mmol, entsprechend 44% der Theorie) des Produktes.

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.74 (t, 1H), 8.47 (m, 3H), 8.18 (dd, 1H), 8.04 (t, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (t, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

Herstellung der 5-Cyano-Derivate

Verfahrensvariante 5

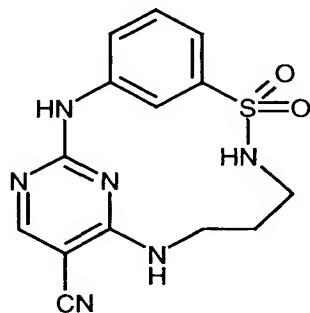


5

In den allgemeinen Formeln haben R^1 , R^5 , B und m die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung.

Beispiel 5.0**Herstellung von 1⁵-Cyano-4-thia-2,5,9-triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclononaphan 4,4-dioxide**

5



Eine Lösung von 100 mg (0,25 mmol) *N*-[3-(2-Chlor-5-cyano-pyrimidin-4-ylamino)-propyl]-3-nitro-benzolsulfonamid in 10 ml THF wird unter Argon bei Raumtemperatur

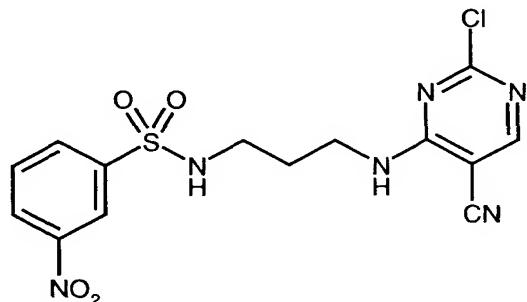
10 mit 1,2 ml einer 15%igen Lösung von Ti(III)Cl in etwa 10%iger Salzsäure versetzt. Nach 3,5 Stunden wird der Ansatz mit Essigester verdünnt, mit 1M NaOH Lösung basisch gestellt (pH 13) und anschließend filtriert. Der Filterkuchen wird mit 50 ml Essigester / MeOH (30 ml / 20 ml) und 70 ml Essigester / MeOH / 1N NaOH (40 ml / 20 ml / 10 ml) nachgewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeengt

15 und danach mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingeengt. Beim Einengen fällt das Produkt als farbloser Feststoff aus, der abfiltriert wird. Man erhält 30 mg (0,09 mmol, entsprechend 36% der Theorie) des Produktes.

20 ¹H-NMR (DMSO): 10.29 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (br, 1H), 7.78 (br, 1H), 7.38 (m, 3H), 3.30 (m, 4H), 1.85 (m, 2H).
MS: 331 (ES).

Herstellung der Zwischenprodukte nach Verfahrensvariante 5

5a) Herstellung von *N*-[3-(2-Chlor-5-cyano-pyrimidin-4-ylamino)-propyl]-3-nitro-benzolsulfonamid



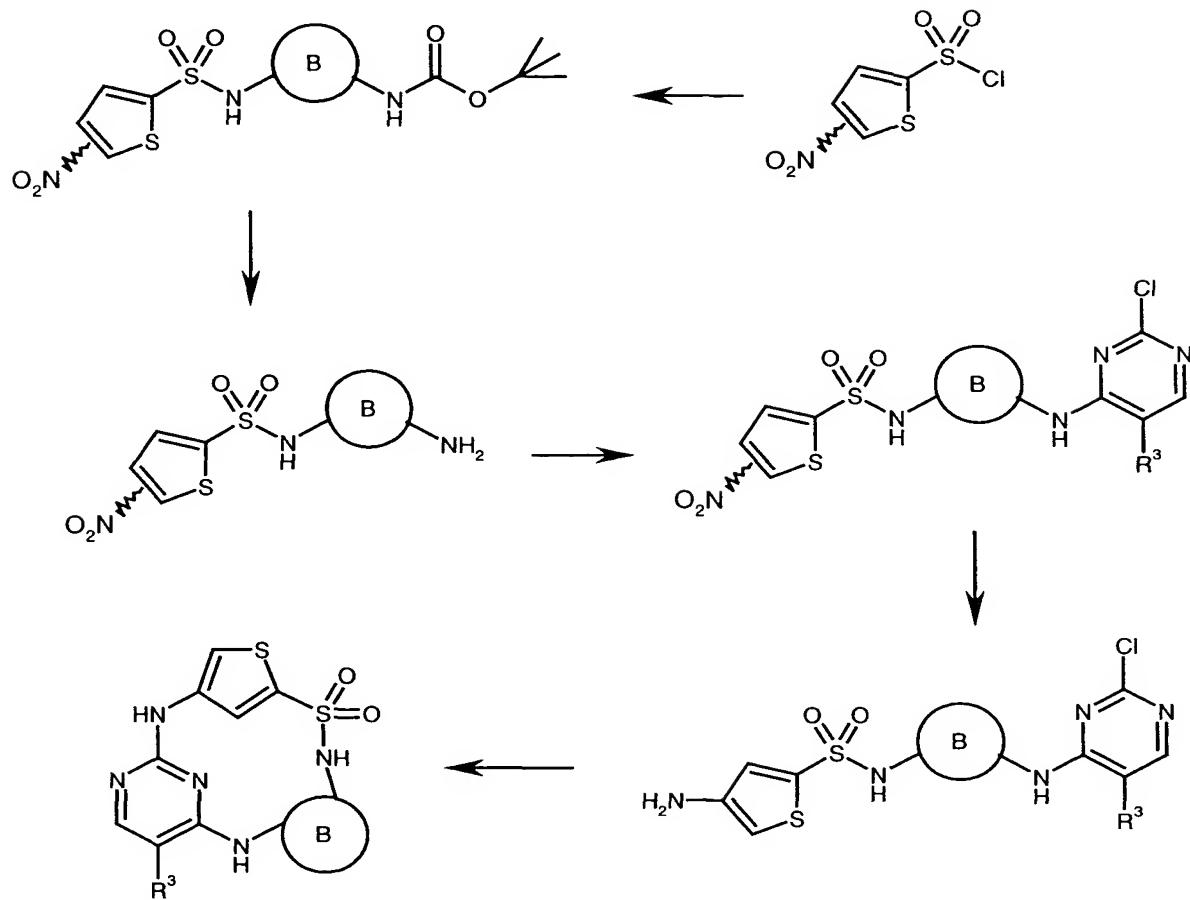
5

125 mg (0,27 mmol) 2-Chlor-4-[3-(3-nitro-benzolsulfonylamino)-propylamino]-pyrimidin-5-carbonsäure-*tert*-butylamid werden mit 4 ml Thionylchlorid versetzt und 19 Stunden unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt. Man versetzt mit Wasser und Toluol und engt am Rotationsverdampfer bis zur Trockene ein. Man erhält 110 mg (0,27 mmol, entsprechend 100% der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 8.50 (m, 4H), 8.19 (d, 1H), 8.01 (t, 1H), 7.88 (t, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 1.71 (m, 2H).

Herstellung der Thiophen-Derivate

Verfahrensvariante 6a



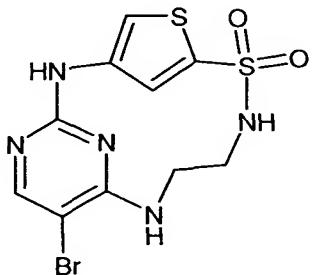
5

In den allgemeinen Formeln haben R^3 und B die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung.

10

Beispiel 6.0**Herstellung von 1⁵-Bromo-4-thia-2,5,8-triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(4,2)-thiophenacyclooctaphan-4,4-dioxide**

5



Eine Lösung von 170 mg (0,41 mmol) 4-Amino-thiophenylen-2-sulfonsäure-[2-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl]-amid in Acetonitril / Wasser (12,0 ml / 1,5

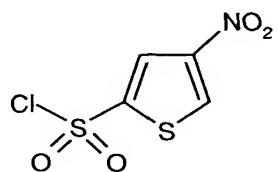
10 ml) wird mittels Spritzenpumpe innerhalb von 2 Stunden zu einer refluxierenden Lösung von Acetonitril / Wasser / 4 molare Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan (64 ml / 7 ml / 0,8 ml) gegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird das Reaktionsgemisch für weitere 6 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der 15 Rückstand wird mit 2N NaOH versetzt und mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden mittels Whatman-Filter filtriert und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird aus MeOH / Disopropylether kristallisiert. Man erhält 41 mg (0,11 mmol, entsprechend 27% der Theorie) des Produktes.

20 ¹H-NMR (DMSO): 9.03 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.48 (br, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 2.91 (m, 4H).
MS: 376 (ES).

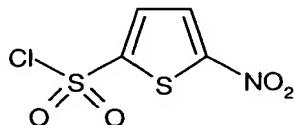
Herstellung der Zwischenprodukte nach Verfahrensvariante 6a

6a) Herstellung von 4-Nitro-thiophen-2-sulfonylchlorid (A) und 5-Nitro-thiophen-2-sulfonylchlorid (B)

5



A



B

Eine Lösung von 25 g (137 mmol) Thiophen-2-sulfonylchlorid in 20 ml Dichlormethan wird langsam unter Rühren zu 98 ml konz. Salpetersäure getropft. Das

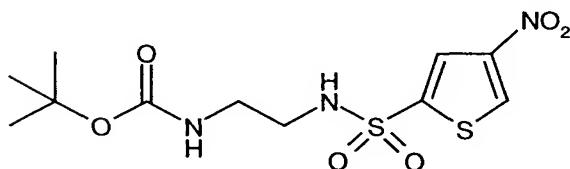
10 Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei 40 °C gerührt und anschließend auf Eis gegeben. Man extrahiert mit Dichlormethan (2x). Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingeengt. Man erhält 24 g (105 mmol, entsprechend 77 % der Theorie) eines Gemisches der Produkte **A** und **B** im Verhältnis 2 / 1.

15

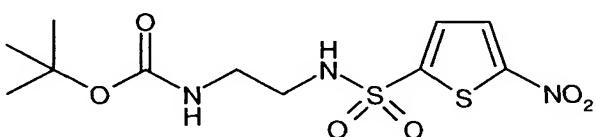
¹H-NMR (DMSO): 8.63 (d, 1H, **A**), 7.93 (d, 1H, **B**), 7.54 (d, 1H, **A**), 7.18 (d, 1H, **B**).

6b) Herstellung von [2-(4-Nitro-thiophen-2-sulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (A) und [2-(5-Nitro-thiophen-2-sulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäure-*tert*-butyl-ester (B)

20 **sulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäure-*tert*-butyl-ester (B)**



A



B

Zu einer Lösung von 2,27 g (10 mmol) eines Gemisches von 4-Nitro-thiophen-2-

25 sulfonylchlorid und 5-Nitro-thiophen-2-sulfonylchlorid im Verhältnis 2 / 1 sowie 1,64 g (10 mmol) (2-Amino-ethyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester in 40 ml Aceton und 10 ml

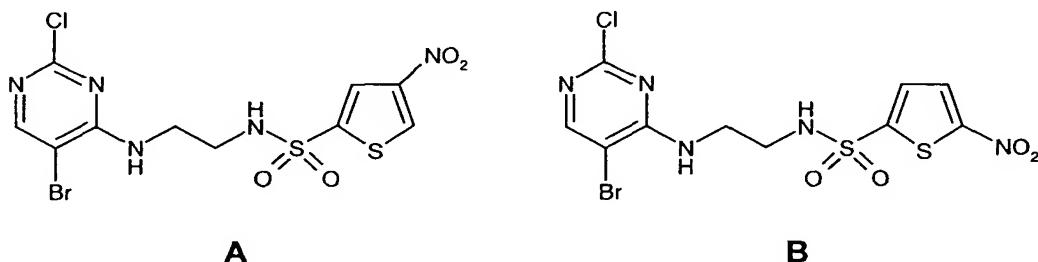
Wasser werden 2,8 ml (20 mmol) Triethylamin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Aceton am Rotationsverdampfer abgezogen. Nach der Zugabe von Wasser (20 ml) wird mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden über einen 5 Whatman-Filter filtriert und eingeengt. Man erhält 2,65 g (7,5 mmol, entsprechend 75% der Theorie) eines Gemisches der Verbindungen **A** und **B** im Verhältnis 1 / 1.

¹H-NMR (DMSO): 9.02 (d, 1H, A), 8.85 (t, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.02 (d, 1H, A), 7.63 (d, 1H, B), 6.78 (m, 2H), 2.92 (m, 8H), 1.40 (s, 18H).

10

6c) Herstellung von 4-Nitro-thiophen-2-sulfonsäure-[2-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl]-amid (A) und 5-Nitro-thiophen-2-sulfonsäure-[2-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl]-amid (B)

15



2,65 g (7,54 mmol) eines Gemisches von [2-(4-Nitro-thiophen-2-sulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester und [2-(5-Nitro-thiophen-2-sulfonylamino)-ethyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester im Verhältnis 1 / 1 werden mit 9 ml TFA versetzt und 20 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingeengt und mit Wasser und 1N NaOH (pH 13) versetzt. Man extrahiert mit Essigester (2x). Die vereinten organischen Phasen werden über einen Whatman-Filter filtriert und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird 25 chromatographisch (Dichlormethan / MeOH 1:1) aufgereinigt. Das erhaltene Rohprodukt wird in 3 ml Acetonitril aufgenommen und mit einer Lösung von 1,37 g (3 mmol) 5-Brom-2,4-dichlor-pyrimidine / 1 ml Triethylamin (7 mmol) in 3 ml Acetonitril versetzt. Nach 16 Stunden wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingeengt und der verbleibende Rückstand chromatographisch (Hexan / Essigester

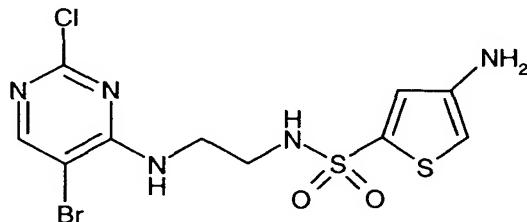
2:1, Flashmaster II) gereinigt. Man erhält 0,87 g (1,97 mmol, entsprechend 26 % der Theorie) eines Gemisches der Regioisomeren A und B im Verhältnis 10 / 6.

¹H-NMR (DMSO): 8.98 (d, 1H, A), 8.50 (t, 1H, B), 8.32 (t, 2H, A), 8.20 (s, 2H, A+B),

5 8.05 (d, 1H, B), 7.98 (d, 1H, A), 7.63 (m, 3H, A+B), 3.47 (m, 4H, A+B), 3.20 (m, 4H, A+B).

MS: 4.42 (ES)

6d) 4-Amino-thiophen-2-sulfonsäure-[2-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl]-amid

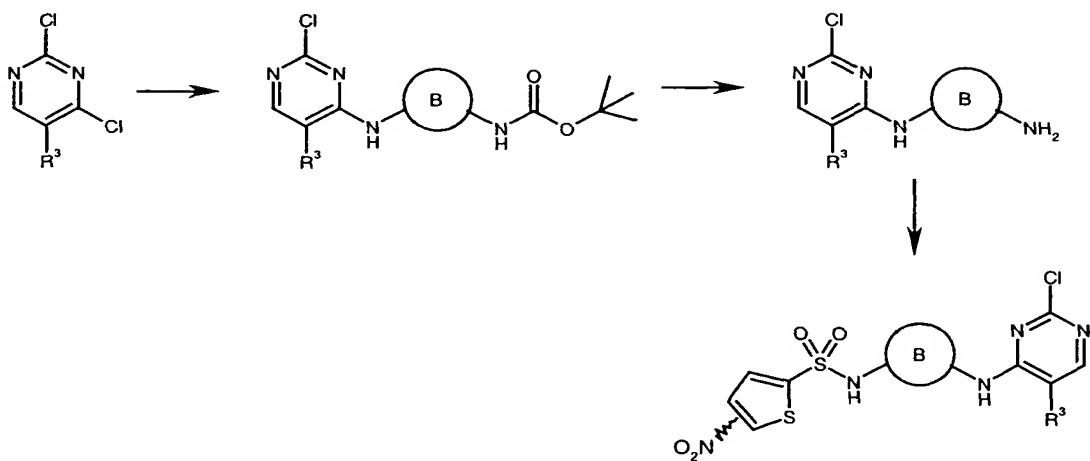


Eine Lösung von 600 mg (1,35 mmol) eines Gemisches von 4-Nitro-thiophen-2-sulfonsäure [2-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl]-amid und 5-Nitro-thiophen-2-sulfonsäure-[2-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-ethyl]-amid (Verhältnis 10 / 6) in 40 ml THF wird unter Argon bei Raumtemperatur mit 6,4 ml einer 15%igen Lösung von Ti(III)Cl in etwa 10%iger Salzsäure versetzt. Nach 46 Stunden wird die Reaktionslösung erneut mit 2,0 ml der Ti(III)Cl-Lösung versetzt und weitere 7 Stunden gerührt. Der Ansatz wird mit 2N NaOH Lösung basisch gestellt und anschließend filtriert. Der Filterkuchen wird 2x mit jeweils 50 ml Essigester / MeOH (30 ml / 20 ml) nachgewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeengt und danach mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden über einem Whatman-Filter filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird chromatographisch (Hexan / Essigester 1 : 4) gereinigt. Man erhält 178 mg (0,43 mmol, entsprechend 32 % der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 8.21 (s, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 5.21 (br, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.02 (m, 2H).

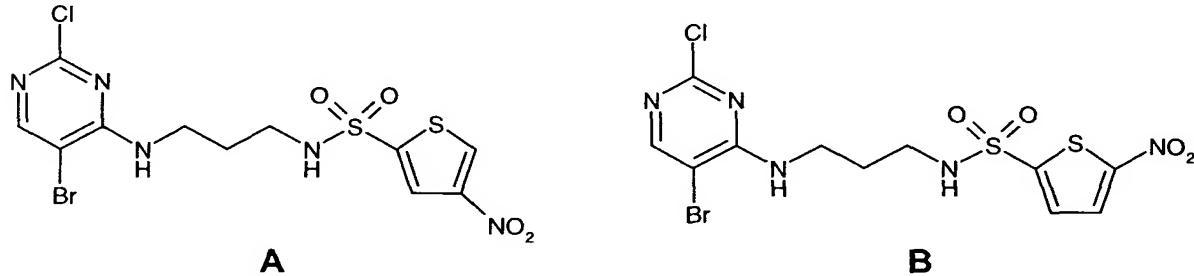
30 MS: 412 (ES).

Herstellung der Zwischenprodukte nach Verfahrensvariante 6b



5 In den allgemeinen Formeln haben R³ und B die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung.

6e) Herstellung von 4-Nitro-thiophen-2-sulfonsäure-[3-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-propyl]-amid (A) und 5-Nitro-thiophen-2-sulfonsäure-[3-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-propyl]-amid



Eine Lösung von 995 mg (3,3 mmol) N-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-yl)-propan-1,3-diamin Hydrochlorid und 700 mg (3,1 mmol) eines Gemisches von 4-Nitro-thiophen-2-sulfonylchlorid und 5-Nitro-thiophen-2-sulfonylchlorid im Verhältnis 1 / 1 in 40 ml Aceton / 10 ml Wasser wird bei Raumtemperatur mit 2 ml (14,4 mmol) Triethylamin versetzt. Nach 15 min wird das organische Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Man versetzt mit 150 ml Essigester und wäscht mit Zitronensäure (10%), gesättigter NaHCO₃ Lösung sowie gesättigter NaCl Lösung. Die organische Phase wird getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingeengt. Man erhält 860 mg (1,9 mmol,

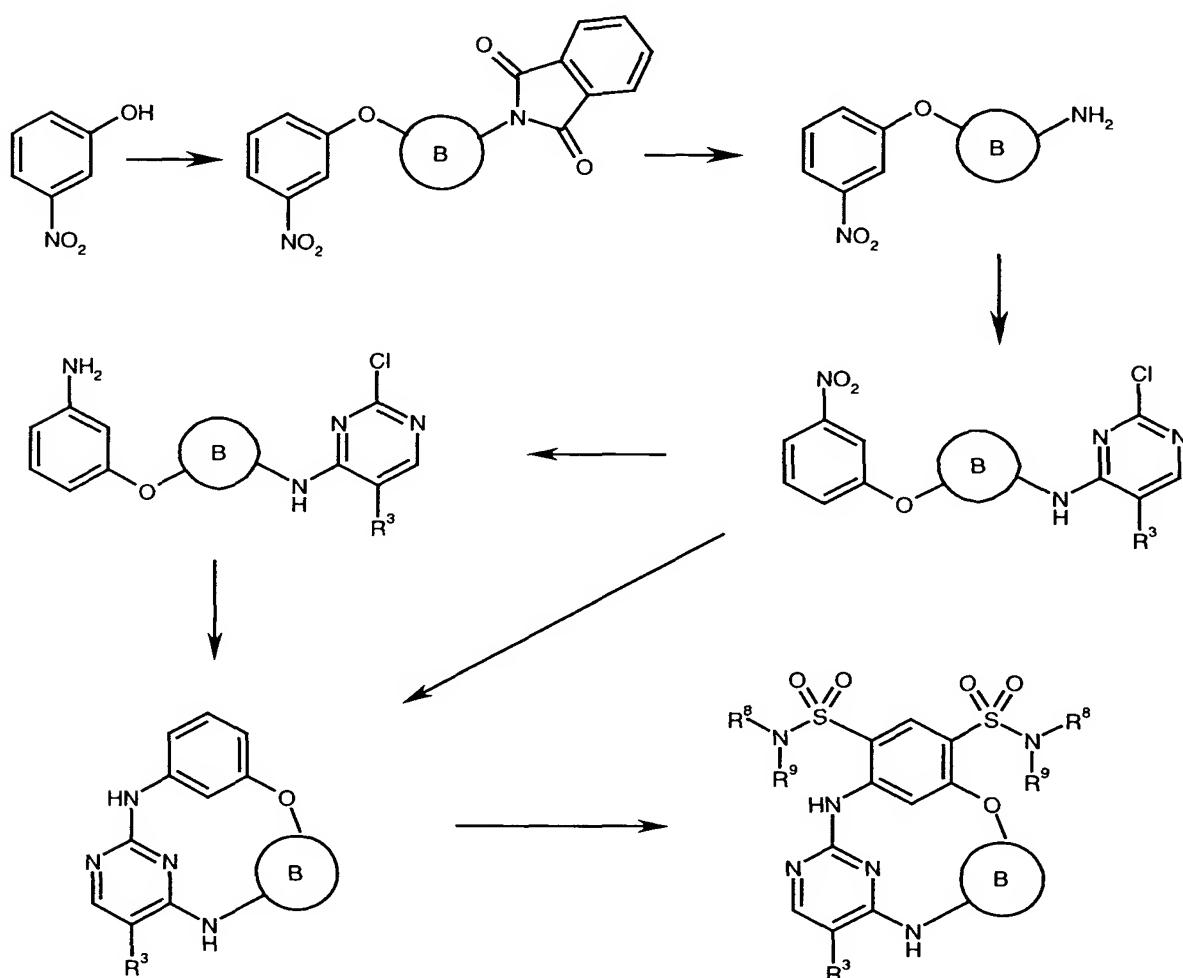
entsprechend 62 % der Theorie) eines Gemisches der Produkte **A** und **B** im Verhältnis 1 / 1.

¹H-NMR (DMSO): 9.00 (d, 1H, **A**), 8.39 (t, 1H), 8.20 (m, 4H), 8.12 (d, 1H, **B**), 8.02 (d, 5 1H, **A**), 7.68 (t, 1H), 7.61 (d, 1H, **B**), 3.30 (m, 4H), 2.90 (m, 4H), 1.75 (m, 4H).

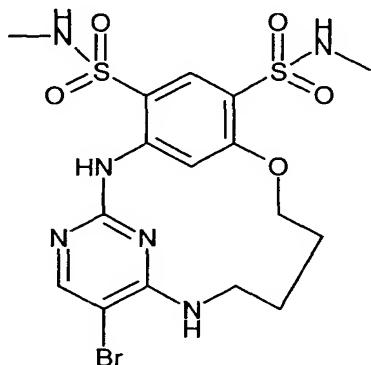
Herstellung der Oxa-phane und Einführung von Sulfamoylgruppierungen

Verfahrensvariante 7

10



In den allgemeinen Formeln haben R^3 , R^8 , R^9 und B die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung.

Beispiel 7.0**Herstellung von 1⁵-Bromo-N,N'-dimethyl-4-oxa-2,9-diaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclonaphan-3⁴,3⁶-disulfonamide**

5

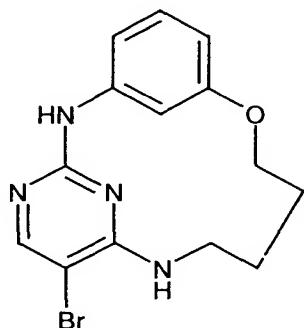
10 ml Chlorsulfonsäure werden unter Kühlung (4 °C) vorsichtig mit 75 mg Phosphorpentachlorid versetzt. Man gibt 60 mg (0,18 mmol) 1⁵-Bromo-4-oxa-2,9-diaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclonaphane hinzu und röhrt 3 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird vorsichtig auf Eiswasser gegeben und 1 Stunde gerührt. Der gebildete Feststoff wird abgesaugt und in 1 ml THF aufgenommen. Man versetzt mit 2 ml einer Lösung von Methylamin in Ethanol und röhrt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt und der verbleibende Rückstand chromatographisch (Dichlormethan / Methanol 1 : 1) gereinigt. Man erhält 8 mg (0,02 mmol, entsprechend 10% der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 9.43 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (q, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.15 (q, 1H), 4.55 (br, 2H), 3.42 (br, 2H), 2.45 (m, 6H), 1.91 (m, 4H).
MS: 521 (ES).

20

Beispiel 7.1**Herstellung von 1⁵-Bromo-4-oxa-2,9-diaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclononaphane**

5



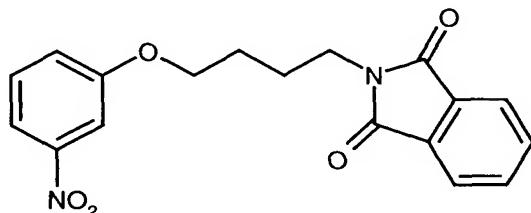
1 Eine Lösung von 295 mg (0,79 mmol) [4-(3-Amino-phenoxy)-butyl]-(5-brom-2-chlor-10 pyrimidin-4-yl)-amin in Acetonitril / Wasser (18 ml / 2 ml) wird mittels Spritzenpumpe innerhalb von 4,5 Stunden zu einer refluxierenden Lösung von Acetonitril / Wasser / 4 molare Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan (105 ml / 12 ml / 1,4 ml) gegeben. Nach weiteren 60 min unter Rückfluss wird das Ölbad abgeschaltet und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 2N NaOH basisch gestellt und mit Essigester extrahiert (3x). Die vereinten 15 organischen Phasen werden mit NaCl Lösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird mit Methanol digeriert. Man erhält 65 mg (0,19 mmol, entsprechend 24% der Theorie) des Produktes.

20 ¹H-NMR (DMSO): 9.31 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.37 (br, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.36 (dd, 1H), 4.34 (br, 2H), 3.30 (m, 2H), 1.85 (m, 4H).
MS: 335 (ES).

Herstellung der Zwischenprodukte nach Verfahrensvariante 7

7a) Herstellung von 2-[4-(3-Nitro-phenoxy)-butyl]-isoindol-1,3-dion

5



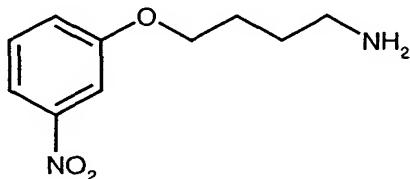
Zu einer Lösung von 6,96 g (50 mmol) 3-Nitrophenol in 500 ml DMF werden 9,67 g (70 mmol) Kaliumcarbonat gegeben und anschließend 10 min bei Raumtemperatur 10 gerührt. Man versetzt mit 14,1 g (50 mmol) 2-(4-Brom-butyl)-isoindol-1,3-dion und röhrt 4 Stunden bei 60 °C. Nach dem Erkalten wird mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingeengt. Man erhält 17,2 g (50 mmol, entsprechend 100% der Theorie) des Produktes.

15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.85 (m, 3H), 7.70 (m, 3H), 7.40 (t, 1H), 7.18 (dd, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 1.95 (m, 4H).

7b) Herstellung von 4-(3-Nitro-phenoxy)-butylamin

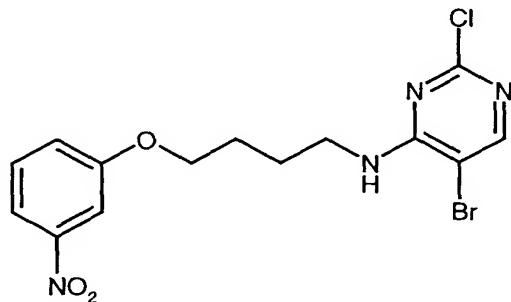
20



Eine Lösung von 17,0 g (50 mmol) 2-[4-(3-Nitro-phenoxy)-butyl]-isoindol-1,3-dion in 1000 ml Ethanol wird mit 25 ml Hydrazin versetzt und 2 Stunden bei 70 °C gerührt. 25 Nach dem Abkühlen wird der gebildete Niederschlag abgesaugt und das Filtrat einrotiert. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen. Es wird erneut filtriert und das Filtrat vollständig eingeengt. Man erhält 5,8 g (28 mmol, entsprechend 56 % der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (CDCl₃): 7.79 (dd, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.20 (dd, 1H), 4.03 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.70 (m, 2H).

5 **7c) Herstellung von (5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-yl)-[4-(3-nitro-phenoxy)-butyl]-amin**



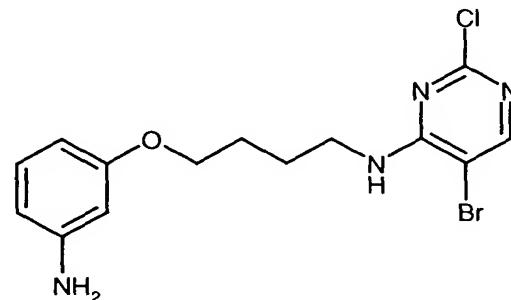
10 Eine Lösung 2,28 g (10 mmol) 5-Brom-2,4-dichlor-pyrimidin und 1,4 ml Triethylamin (10 mmol) in 32 ml Acetonitril wird bei 4 °C unter Rühren mit einer Lösung von 2,1 g (10 mmol) 4-(3-Nitro-phenoxy)-butylamin in 5 ml Acetonitril versetzt. Nach 12 Stunden wird mit Essigester verdünnt und filtriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeengt und der verbleibende Rückstand chromatographisch (Hexan / Essigester 1:1, Flashmaster II) gereinigt. Man erhält 2,7 g (7 mmol, entsprechend 70 % der Theorie) des Produktes.

15

¹H-NMR (CDCl₃): 8.11 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.20 (dd, 1H), 5.62 (br, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 1.92 (m, 4H).

20

7d) Herstellung von 4-(3-Amino-phenoxy)-butyl]-[5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-yl]-amin



Eine Lösung von 401 mg (1,00 mmol) (5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-yl)-[4-(3-nitro-phenoxy)-butyl]-amin in 30 ml THF wird unter Argon bei Raumtemperatur mit 4,5 ml einer 15%igen Lösung von Ti(III)Cl in etwa 10%iger Salzsäure versetzt. Nach 3,5

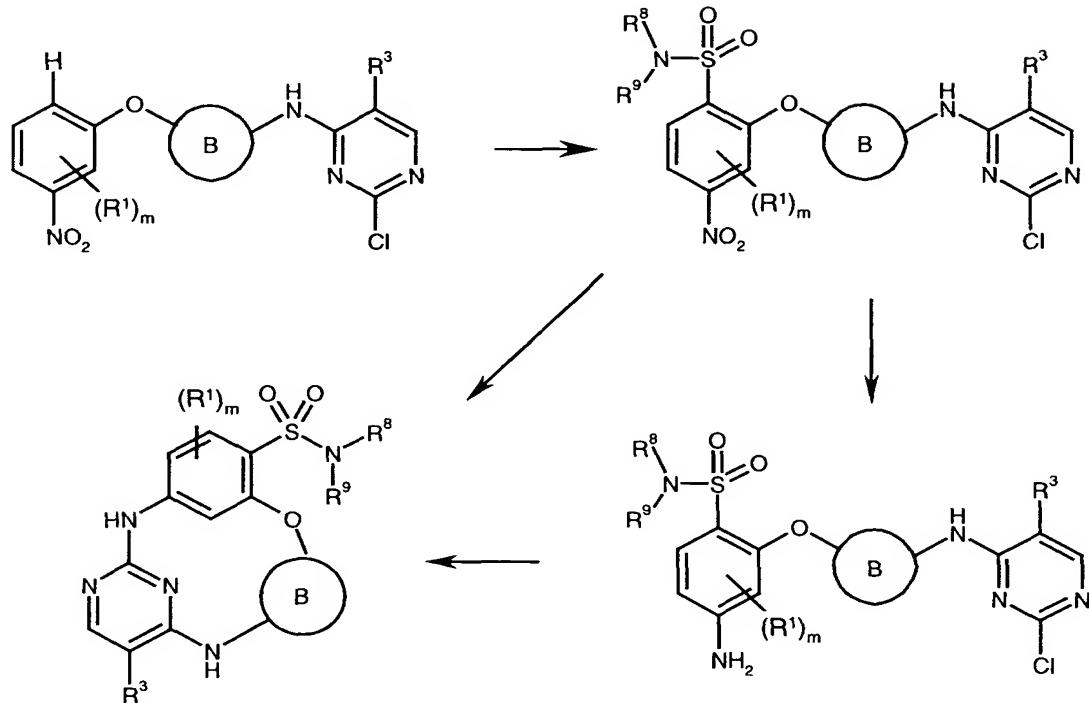
5 Stunden wird die Reaktionslösung erneut mit 0,2 ml der Ti(III)Cl-Lösung versetzt und weitere 12 Stunden gerührt. Der Ansatz wird mit 2N NaOH Lösung basisch gestellt und anschließend filtriert. Der Filterkuchen wird 2x mit jeweils 50 ml Essigester / MeOH (30 ml / 20 ml) nachgewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeengt und danach mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen

10 Phasen werden mit NaCl Lösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Hexan / Essigester 1 : 1, Flashmaster II). Man erhält 300 mg (0,81 mmol, entsprechend 81 % der Theorie) des Produktes.

15 1H -NMR ($CDCl_3$): 8.10 (s, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.36 (m, 3H), 5.66 (br, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 1.86 (m, 2H).
MS: 371 (ES).

Herstellung der Sulfonamid-Oxa-Cyclophane

Verfahrensvariante 8a

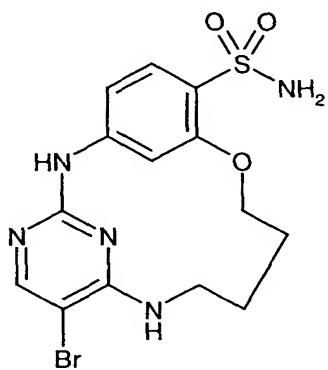


5

In den allgemeinen Formeln haben R^1 , R^3 , R^8 , R^9 , B und m die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung.

Beispiel 8.0**Herstellung von 1⁵-Bromo-4-oxa-2,9-diaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclonaphane-3⁴-sulfonamide**

5

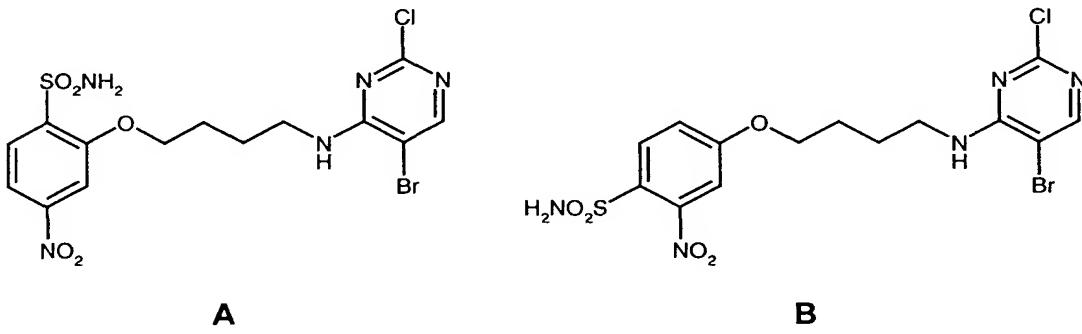


Eine Lösung von 66 mg (0,15 mmol) 4-Amino-2-[4-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-butoxy]-benzolsulfonamid in Acetonitril / Wasser / 2-Butanol (8 ml / 1 ml / 1 ml) wird mittels Spritzenpumpe innerhalb von 3,5 Stunden zu einer refluxierenden Lösung von Acetonitril / Wasser / 4 molare Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan (45 ml / 5 ml / 0,6 ml) gegeben. Nach weiteren 16 Stunden unter Rückfluss wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Ansatz wird mit 1N NaOH basisch gestellt (pH 13) und mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird mit Hexan und *tert*-Butylmethylether digeriert. Man erhält 55 mg (0,13 mmol, entsprechend 87% der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 9.70 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 6.82 (s, 2H), 6.67 (dd, 1H), 4.45 (br, 2H), 3.40 (m, 2H), 1.85 (m, 4H).
MS: 414 (ES).

Herstellung der Zwischenprodukten nach Verfahrensvariante 8a

8a) Herstellung von 2-[4-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-butoxy]-4-nitro-benzolsulfonamid (A) und 4-[4-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-butoxy]-2-nitro-benzolsulfonamid (B)



402 mg (1,01 mmol) (5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-yl)-[4-(3-nitro-phenoxy)-butyl]-amin werden portionsweise in 4 ml eiskalter Chlorsulfonsäure (Kühlung: Eis / Methanol) eingetragen und anschließend 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird vorsichtig unter Rühren auf Eiswasser gegeben. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, in Aceton aufgenommen und mit konz. Ammoniak versetzt. Man röhrt für 2 Stunden bei Raumtemperatur und engt den Ansatz am Rotationsverdampfer ein. Man versetzt mit Wasser und extrahiert mit Essigester (2x). Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch (Hexan / Essigester 1 : 1) gereinigt. Man erhält 190 mg (0,40 mmol, entsprechend 40 % der Theorie) des Produktes A und 110 mg (0,23 mmol, entsprechend 23 % der Theorie) des Produktes B.

2-[4-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-butoxy]-4-nitro-benzolsulfonamid (A):

¹H-NMR (DMSO): 8.25 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.72 (br, 1H), 7.35 (br, 2H), 4.34 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 1.82 (m, 4H).

MS : 480 (ES).

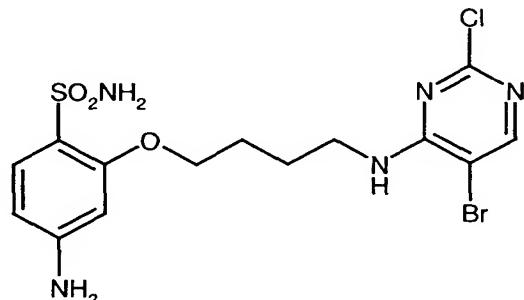
25

4-[4-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-butoxy]-2-nitro-benzolsulfonamid (B):

¹H-NMR (DMSO): 8.22 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 1.73 (m, 4H).

MS : 480 (ES).

8b) Herstellung von 4-Amino-2-[4-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-butoxy]-benzolsulfonamid



Eine Lösung von 160 mg (0,33 mmol) 2-[4-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-butoxy]-4-nitro-benzolsulfonamid in 10 ml THF wird unter Argon bei Raumtemperatur mit 1,4 ml einer 15%igen Lösung von Ti(III)Cl in etwa 10%iger Salzsäure versetzt.

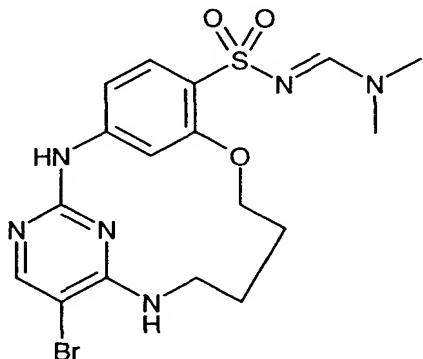
10 Nach 4 Stunden wird die Reaktionslösung erneut mit 0,2 ml der Ti(III)Cl-Lösung versetzt und weitere 14 Stunden gerührt. Der Ansatz wird mit 2N NaOH Lösung basisch gestellt und anschließend filtriert. Der Filterkuchen wird 2x mit jeweils 50 ml Essigester / MeOH (30 ml / 20 ml) nachgewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeengt und danach mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden mit NaCl Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Dichlormethan / Methanol 9 : 1; Flashmaster II). Man erhält 70 mg (0,81 mmol, entsprechend 47 % der Theorie) des Produktes.

15

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.22 (s, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.44 (s, 2H), 6.27 (d, 1H), 6.13 (dd, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 1.76 (m, 4H).
 MS: 450 (ES).

Beispiel 8.1**Herstellung von 1⁵-Bromo-N-(dimethylaminomethylen)-4-oxa-2,9-diaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclonaphane-3⁴-sulfonamide**

5



10 Eine Suspension von 40 mg (0.096 mmol) 1⁵-Bromo-4-oxa-2,9-diaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclonaphane-3⁴-sulfonamide in 1 ml DMF wird bei Raumtemperatur mit 0.02 ml N,N-Dimethylformamiddimethylacetal versetzt und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der verbleibende Rückstand mit MTB-Ether digeriert. Man erhält 40 mg (0.085, entsprechend 88 % der Theorie) des Produktes.

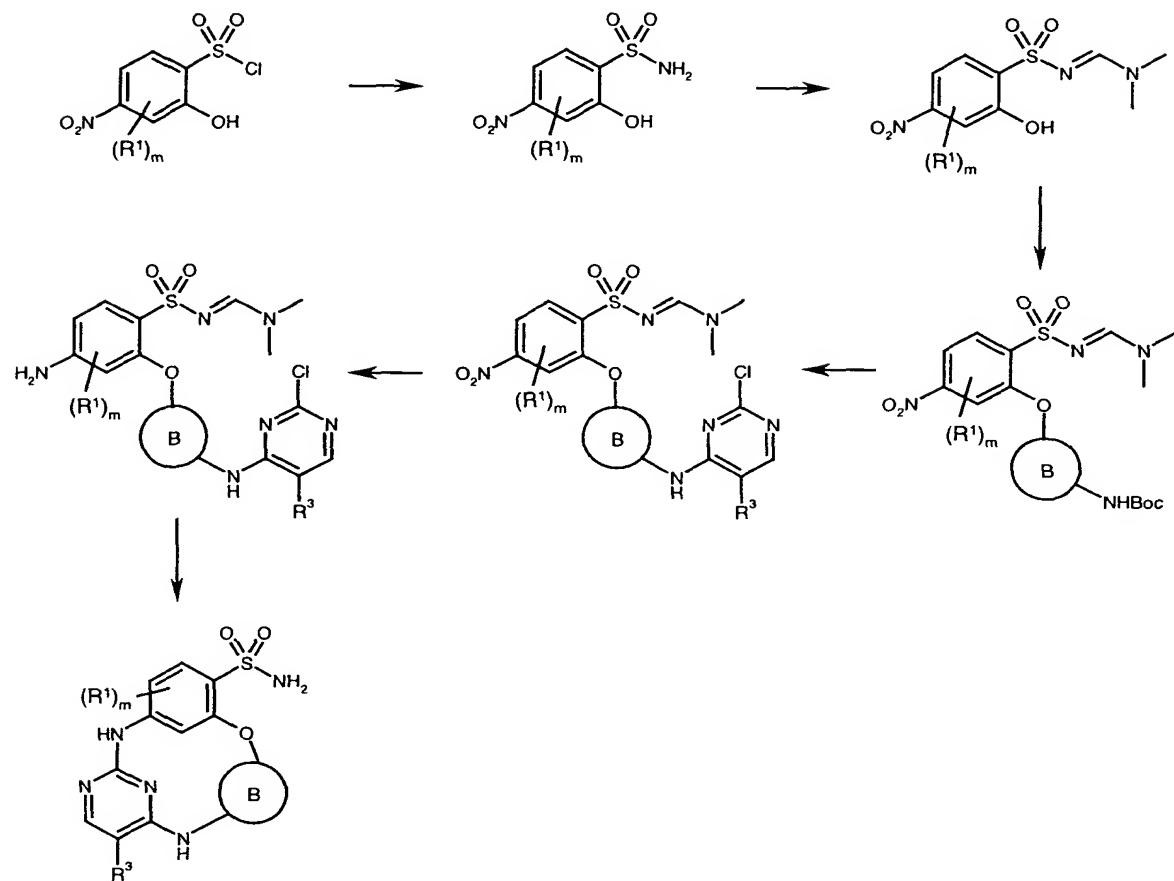
15

¹H-NMR (DMSO): 9.70 (s, 1H), 8.98 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.45 (t, 1H), 6.69 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.80 (m, 4H).

MS: 469 (ES).

20

Herstellung der Sulfonamid-Oxa-Cyclophane nach Vervahrensvariante 8b)



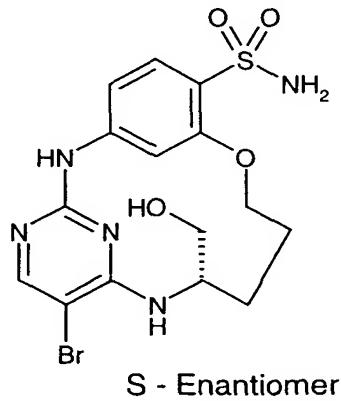
5

In den allgemeinen Formeln haben R¹, R³, B und m die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung.

Beispiel 8.2

Herstellung von (S)-1⁵-Bromo-8-(hydroxymethyl)-4-oxa-2,9-diaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclonaphonaphane-3(4)-sulfonamide

5



Eine Lösung von 90 mg (0,17 mmol) (S)-4-Amino-2-[4-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-5-hydroxy-pentyloxy]-N-dimethylaminomethylen-benzolsulfonamid in

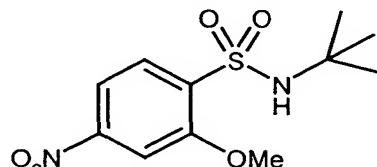
10 Acetonitril / MeOH / Wasser (8 ml / 2 ml / 1 ml) wird mittels Spritzenpumpe innerhalb von 2,5 Stunden zu einer refluxierenden Lösung von Acetonitril / Wasser / 4 molare Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan (45 ml / 5 ml / 0,6 ml) gegeben. Nach weiteren 16 Stunden unter Rückfluss wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Ansatz wird mit gesättigter NaHCO₃ Lösung 15 basisch gestellt und mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird mit tert-Butylmethylether digeriert. Man erhält 62 mg (0,14 mmol, entsprechend 83% der Theorie) des S - Enantiomerproduktes.

20 ¹H-NMR (DMSO): 9.79 (s, 1H), 8.53 (br, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.68 (m, 1H), 6.43 (d, 1H), 4.98 (t, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.64 (m, 2H).
MS : 444 (ES).

25 Das R-Enantiomers kann analog den obigen Vorschriften hergestellt werden, wobei man als Ausgangsprodukt (R)-4-Amino-2-[4-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-5-hydroxy-pentyloxy]-N-dimethylaminomethylen-benzolsulfonamid verwenden sollte.

Herstellung der Zwischenprodukte nach Verfahrensvariante 8b)

8c) Herstellung von *N*-*tert*-Butyl-2-methoxy-4-nitro-benzolsulfonamid

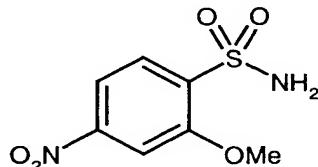


Eine Lösung von 5.0 g (19.9 mmol) 2-Methoxy-4-nitro-benzolsulfonylchlorid in Aceton / Wasser (60 ml / 15 ml) wird bei Raumtemperatur mit 2.9 ml Triethylamin und 2.2 ml *tert*-Butylamin versetzt. Nach 5 h wird das Aceton abgezogen und der Rückstand 10 gegen Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit verdünnter HCl Lösung und gesättigter NaCl Lösung gewaschen und anschließend über einem Whatman Filter filtriert und eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird aus Essigester umkristallisiert. Man erhält 4.2 g (14.6 mmol, entsprechend 73 % der Theorie) des Produktes.

15

¹H-NMR (DMSO): 8.03 (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 1.08 (s, 9H).

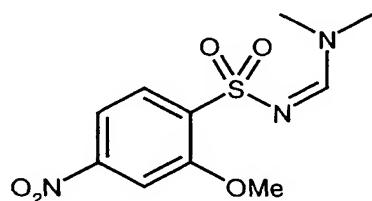
8d) Herstellung von 2-Methoxy-4-nitro-benzolsulfonamid



8.1 g (28.1 mmol) *N*-*tert*-Butyl-2-methoxy-4-nitro-benzolsulfonamid werden mit 350 ml Trifluoressigsäure versetzt und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Trifluoressigsäure wird abgezogen und der verbliebene Rückstand anschließend mit 25 Essigester digeriert. Man erhält 5,0 g (21.6 mmol, entsprechend 77 % der Theorie) des Produktes. Die Essigesterphase wird eingeengt und der erhaltene Rückstand chromatographisch (DCM / EtOH 95 : 5, Flashmaster II) gereinigt. Man erhält weitere 0.84 g (3.6 mmol, entsprechend 13 % der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 7.95 (m, 3H), 7.45 (s, 2H), 4.03 (s, 3H).
 MS :233 (ES).

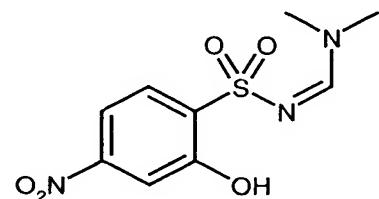
5 **8e) Herstellung von *N*-Dimethylaminomethylen-2-methoxy-4-nitro-benzolsulfonamid**



10 Eine Lösung von 5.0 g (21.5 mmol) 2-Methoxy-4-nitro-benzolsulfonamid in 15 ml DMF wird bei Raumtemperatur mit 3.5 ml N,N-Dimethylformamiddimethylacetal versetzt und 2.5 h gerührt. Der Ansatz wird auf eine 5%ige KHSO₄ Lösung in Eiswasser gegeben und anschließend gegen Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird mit Essigester digeriert. Man erhält 5.6 g (19.4 mmol, 15 entsprechend 90 % der Theorie) des Produktes.

20 ¹H-NMR (DMSO): 8.29 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.93 (s, 3H).
 MS :288 (ES).

25 **8f) Herstellung von *N*-Dimethylaminomethylen-2-hydroxy-4-nitro-benzolsulfonamid**



25 Eine Lösung von 2.82 g (9.8 mmol) *N*-Dimethylaminomethylen-2-methoxy-4-nitro-benzolsulfonamid in 70 ml DCM wird bei Raumtemperatur langsam mit 13 ml einer 1

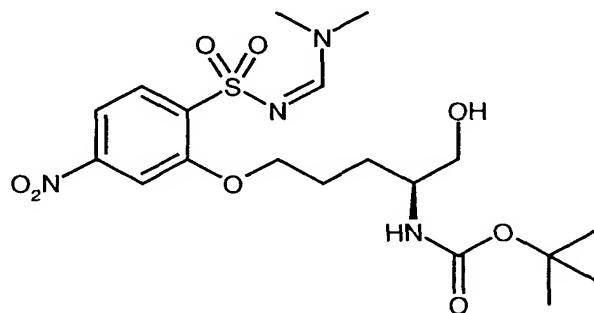
molaren Lösung von Bortribromid in DCM versetzt. Nach 5 h werden erneut 3 ml der 1 molaren Lösung von Bortribromid in DCM zugegeben und weitere 16 h gerührt. Der Ansatz wird mit MeOH und Diisopropylether versetzt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit EtOH und Diisopropylether gewaschen und getrocknet. Man erhält 1.94 g (7.1 mmol, entsprechend 72 % der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 11.55 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.91 (s, 3H).

MS : 274 (ES).

10

8g) Herstellung von (S)-{4-[2-(Dimethylaminomethylen-sulfamoyl)-5-nitro-phenoxy]-1-hydroxymethyl-butyl}-carbaminsäure-tert-butylester



15

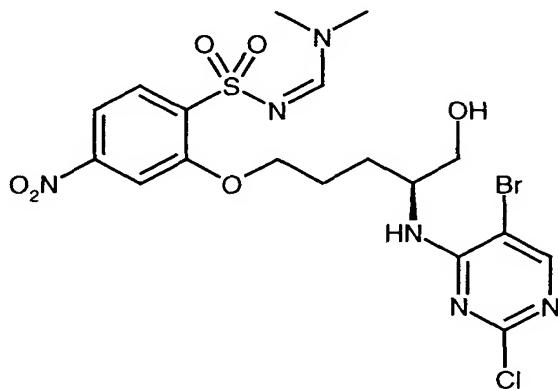
Zu einer Reaktionsmischung von 1.57 g (5.75 mmol) *N*-Dimethylaminomethylen-2-hydroxy-4-nitro-benzolsulfonamid, 1.26 g (5.75 mmol) (S)-2-Boc-amino-pentan-diol und 1.80 g (6.9 mmol) Triphenylphosphin in 30 ml THF wird bei 0 °C eine Lösung von 1.20 g (6.9 mmol) DEAD in 10 ml THF getropft. Nach 24 h werden zunächst weitere 0.20 g (1.1 mmol) DEAD zugegeben. Nach 5 h wird auch erneut mit 0.28 g (1.1 mmol) Triphenylphosphin versetzt und 68 h gerührt. Abschließend werden 0.2 g (1.1 mmol) DEAD zugegeben und weitere 22 h gerührt. Der Ansatz wird eingeengt und der Rückstand chromatographisch (DCM / EtOH 95 : 5, Flashmaster II) gereinigt. Man erhält 0.71 g (1.50 mmol, entsprechend 26 % der Theorie) des Produktes.

25

¹H-NMR (DMSO): 8.21 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.88 (m, 2H), 6.60 (d, 1H), 4.65 (t, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.42 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 1.73 (m, 4H), 1.39 (s, 9H).

MS : 475 (ES).

8h) Herstellung von 2-[4-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-5-hydroxy-pentyloxy]-N-dimethylaminomethylen-4-nitro-benzolsulfonamid



5

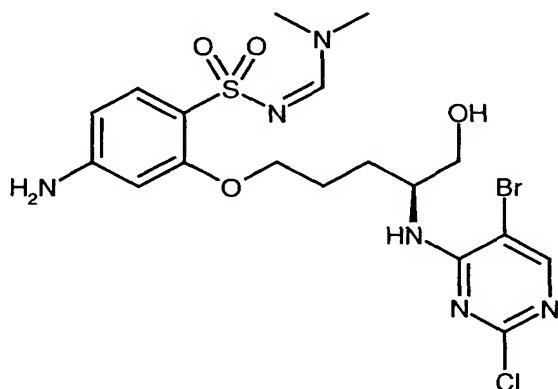
Eine Lösung von 212 mg (0.45 mmol) (S)-{4-[2-(Dimethylaminomethylen-sulfamoyl)-5-nitro-phenoxy]-1-hydroxymethyl-butyl}-carbaminsäure-*tert*-butylester in 5 ml Acetonitril wird bei Raumtemperatur mit 0.75 ml einer 4 molaren Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt: Nach 4 h wird der Ansatz eingeengt und man erhält 2-(4-Amino-5-hydroxy-pentyloxy)-N-dimethylaminomethylen-4-nitro-

10 benzolsulfonamid in Form des Hydrochlorides.

Eine Lösung des erhaltenen Produktes in 4 ml Acetonitril wird anschließend bei Raumtemperatur mit 110 mg (0.48 mmol) 5-Brom-2,4-dichlor-pyrimidin in 4 ml Acetonitril versetzt. Man gibt 0.13 ml Triethylamin hinzu und röhrt über Nacht. Der 15 Ansatz wird eingeengt und der Rückstand chromatographisch (DCM / EtOH 95 : 5, Flashmaster II) gereinigt. Man erhält 152 mg (0.27 mmol, entsprechend 60 % der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 20 4.89 (t, 1H), 4.21 (m, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.78 (m, 4H).
MS : 565 (ES).

8i) Herstellung von (S)-4-Amino-2-[4-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-5-hydroxy-pentyloxy]-N-dimethylaminomethylen-benzolsulfonamid

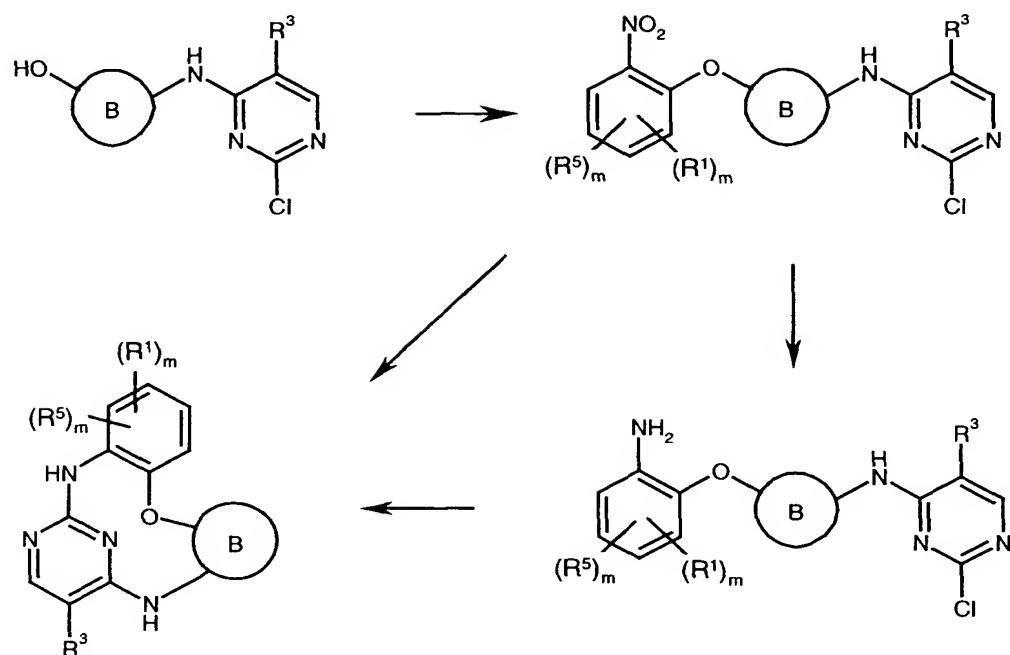


5

Eine Lösung von 145 mg (0,30 mmol) 2-[4-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamoni)-5-hydroxy-pentyloxy]-N-dimethylaminomethylen-4-nitro-benzolsulfonamid in 20 ml THF wird unter Argon bei Raumtemperatur mit 2,0 ml einer ca. 10%igen Lösung von Ti(III)Cl in 20-30%iger Salzsäure versetzt. Nach 2 Stunden wird die Reaktionslösung 10 erneut mit 0,3 ml der Ti(III)Cl-Lösung versetzt und weitere 18 Stunden gerührt. Der Ansatz wird mit Essigester verdünnt und mit 1N NaOH Lösung basisch gestellt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird erneut gegen Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch gereinigt (DCM 15 / Methanol 9 : 1; Flashmaster II). Man erhält 90 mg (0,17 mmol, entsprechend 56 % der Theorie) des Produktes.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.28 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.11 (m, 2H), 5.79 (s, 2H), 4.89 (t, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.75 (m, 4H).
20 MS : 535 (ES).

Verfahrensvariante 8c



5

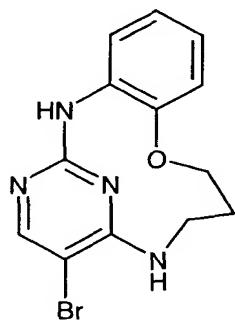
In den allgemeinen Formeln haben R^1 , R^3 , R^5 , B und m die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung.

10

Beispiel 8.3

Herstellung von 1⁵-Bromo-4-oxa-2,8-diaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,2)-benzenacyclooctaphane

15



Eine Lösung von 145 mg (0,41 mmol) [3-(2-Amino-phenoxy)-propyl]- (5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-yl)-amin in Acetonitril (10 ml) wird mittels Spritzenpumpe innerhalb von 3 Stunden zu einer refluxierenden Lösung von Acetonitril / Wasser / 4 molare Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan (45 ml / 5 ml / 0,6 ml) gegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird die Reaktionslösung weitere 16 Stunden unter Rückfluss gerührt.

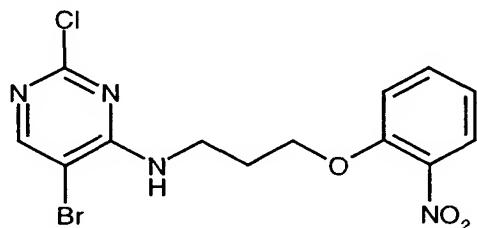
Der Ansatz wird eingeengt und der Rückstand chromatographisch (DCM / EtOH 95 : 5; Flashmaster II) gereinigt. Man erhält 81 mg (0,25 mmol, entsprechend 61 % der Theorie) des Produktes.

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 9.21 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (br, 1H), 7.07 (m, 3H), 6.86 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 1.79 (m, 2H).
 MS: 321 (ES).

10 **Herstellung der Zwischenprodukte nach Verfahrensvariante 8c**

8j) Herstellung von (5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-yl)-[3-(2-nitro-phenoxy)-propyl]-amin

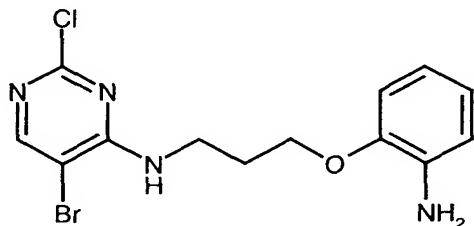
15



Eine Lösung von 1.06 g (4,0 mmol) 3-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-propan-1-ol, 0.65 g (4.8 mmol) 2-Nitro-phenol und 1.25 g (4.8 mmol) Triphenylphosphin in 30 ml THF wird unter Argon bei 0 °C mit 0.8 ml DEAD versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 20 h wird der Ansatz einrotiert und der Rückstand chromatographisch (Hexan / Essigester 3 : 1, Flashmaster II) gereinigt. Man erhält 1.15 g (3,0 mmol, entsprechend 74 % der Theorie) des Produktes.

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.22 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.03 (m, 2H).
 MS: 387 (ES).

8k) Herstellung von [3-(2-Amino-phenoxy)-propyl]-[5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-yl]-amin



5

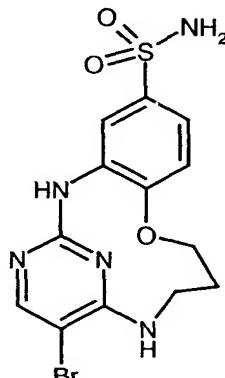
Eine Lösung von 500 mg (1.29 mmol) (5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-yl)-[3-(2-nitro-phenoxy)-propyl]-amin in 20 ml THF wird bei Raumtemperatur mit 6.0 ml einer ca. 10 %igen Lösung von Ti(III)Cl in 20-30 %iger Salzsäure versetzt. Nach 21 Stunden

werden weitere 2,0 ml der Ti(III)Cl Lösung zugegeben. Erneute Zugaben der Ti(III)Cl Lösung erfolgen nach 4 Stunden (3,0 ml) bzw. 16 Stunden (4,0 ml). Nach weiteren 6 Stunden wird der Ansatz mit Essigester verdünnt und mit 1 N NaOH Lösung basisch gestellt. Man filtriert über Celite und wäscht den Filterkuchen mit Essigester. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird chromatographisch (Hexan / Essigester 7 : 3) gereinigt.

15 Man erhält 290 mg (0.81 mmol, entsprechend 62 % der Theorie) des Produktes.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.25 (s, 1H), 7.83 (t, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.63 (m, 2H), 6.49 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.03 (m, 2H).

MS: 357 (ES).

Beispiel 8.4**Herstellung von 1⁵-Bromo-4-oxa-2,8-diaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,2)-benzenacyclooctaphane-3⁴-sulfonamide**

5

Eine Lösung von 200 mg (0.42 mmol) 4-[3-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-propoxy]-3-nitro-benzolsulfonamid in 14 ml THF wird mit 3 ml einer ca. 10 %igen

10 Lösung von Ti(III)Cl in 20-30 %iger Salzsäure versetzt und 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach DC Kontrolle werden im Verlauf von 184 Stunden insgesamt weitere 9 ml der Ti(III)Cl Lösung portionsweise zugegeben. Der Ansatz wird mit 2 N NaOH Lösung basisch gestellt und gegen Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingeengt.

15 Der erhaltene Rückstand wird chromatographisch (DCM / EtOH 95:5) gereinigt. Man erhält 62 mg (0.14 mmol, entsprechend 33 % der Theorie) des Produktes. Das erhaltene Produkt wird in 5 ml Acetonitril gelöst und mittels Spritzenpumpe innerhalb von 2 Stunden zu einer refluxierenden Lösung von Acetonitril / Wasser / 4 molare Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan (30 ml / 3 ml / 0.4 ml) gegeben.

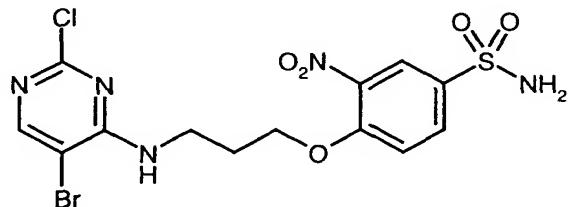
20 Anschließend wird der Ansatz weitere 16 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach dem Erkalten wird der gebildete Niederschlag abgesaugt und mit Acetonitril und Wasser gewaschen. Man erhält 13 mg (0.03 mmol, entsprechend 8 % der Theorie) des Produktes.

25 ¹H-NMR (DMSO): 10.53 (s, 1H), 8.97 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 4.31 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 1.88 (m, 2H).
MS: 400 (ES).

Herstellung der Zwischenprodukte

8l) 4-[3-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-propoxy]-3-nitro-benzolsulfonamid

5



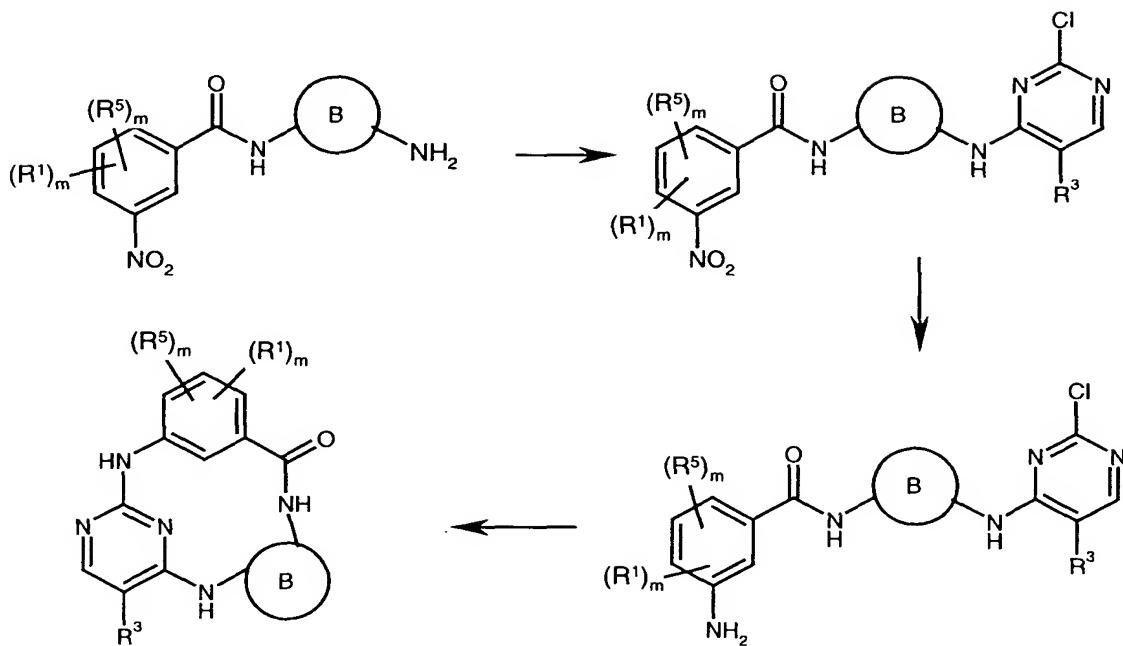
398 mg (1.02 mmol) (5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-yl)-[3-(2-nitro-phenoxy)-propyl]-amin werden portionsweise auf 4 ml eisgekühlte Chlorsulfonsäure gegeben. Der Ansatz wird 2.5 Stunden gerührt und das Reaktionsgemisch anschließend vorsichtig auf Eis getropft. Der gebildete Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wird in 20 ml Aceton gelöst, mit 3 ml Ammoniak (33%) versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird eingeeengt, mit Essigester versetzt und mit Wasser gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden über einem Whatman Filter filtriert und eingeeengt. Man erhält 223 mg (0.48 mmol, entsprechend 47 % der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 8.29 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.47 (m, 3H), 4.29 (t, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.04 (m, 2H).

20 MS: 466 (ES).

Herstellung der Amidderivate

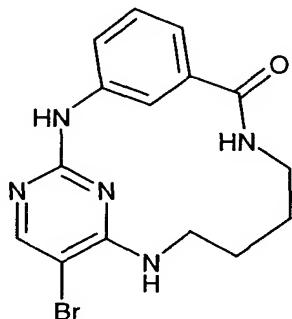
Verfahrensvariante 9



In den allgemeinen Formeln haben R^1 , R^3 , R^5 , B und m die unter der allgemeinen
 10 Formel I angegebene Bedeutung.

Beispiel 9.0**Herstellung von 1⁵-Bromo-2,5,10-triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclodecaphan-4-one**

5



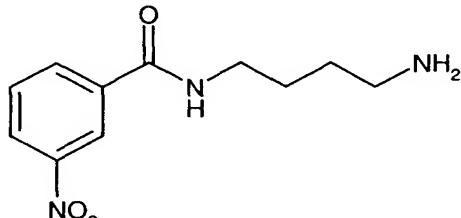
· Eine Lösung von 440 mg (1.1 mmol) 3-Amino-N-[4-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-butyl]-benzamid in Acetonitril / DMF / Wasser (25 ml / 5 ml / 5 ml) wird über einen Tropftrichter innerhalb von 2 Stunden zu einer refluxierenden Lösung von Acetonitril / Wasser / 4 molare Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan (150 ml / 10 ml / 2 ml) gegeben. Nach weiteren 3 Stunden unter Rückfluss wird der Ansatz aus dem Ölbad genommen. Der nach dem Erkalten gebildete Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser und Diisopropylether gewaschen. Man erhält 38 mg (0,10 mmol, entsprechend 9% der Theorie) des Produktes

¹H-NMR (DMSO): 10.45 (s, 1H), 8.40 (m, 3H), 8.25 (s, 1H), 7.40 (m, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 1.48 (m, 4H).

20 MS: 363 (ES).

Herstellung der Zwischenprodukte nach Verfahrensvariante 9

9a) Herstellung von *N*-(4-Amino-butyl)-3-nitro-benzamid

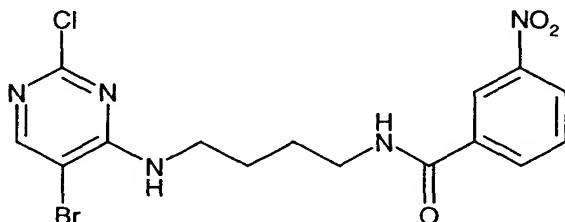


2.27 g (6.72 mmol) [4-(3-Nitro-benzoylamino)-butyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester werden mit 9 ml Trifluoressigsäure versetzt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird vorsichtig auf 2N NaOH Lösung gegeben und anschließend gegen

10 Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mittels eines Whatman Filters filtriert und eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird aus Ethanol / Diisopropylether umkristallisiert. Man erhält 519 mg (2.19 mmol, entsprechend 33% der Theorie) des Produktes.

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.95 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.86 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.40 (m, 2H).
MS: 238 (ES).

20 **9b) Herstellung von *N*-[4-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-butyl]-3-nitro-benzamid**



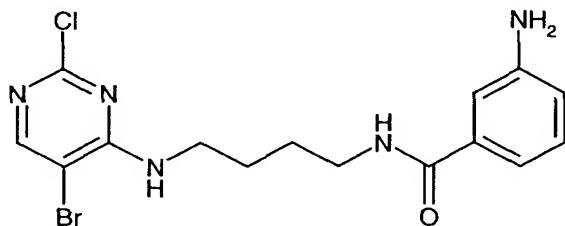
25 Eine Lösung 502 mg (2.2 mmol) 5-Brom-2,4-dichlor-pyrimidin und 0,4 ml Triethylamin (2.3 mmol) in 2.5 ml Acetonitril wird bei 0 °C unter Rühren mit einer 547 mg (2.3 mmol) *N*-(4-Amino-butyl)-3-nitro-benzamid versetzt. Der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit

Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 574 mg (1.3 mmol, entsprechend 61 % der Theorie) des Produktes

¹H-NMR (DMSO): 8.87 (t, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.18 (s, 1H),
 5 7.76 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 1.55 (m, 4H).
 MS: 427 (EI).

9c) Herstellung von 3-Amino-N-[4-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-butyl]-benzamid

10



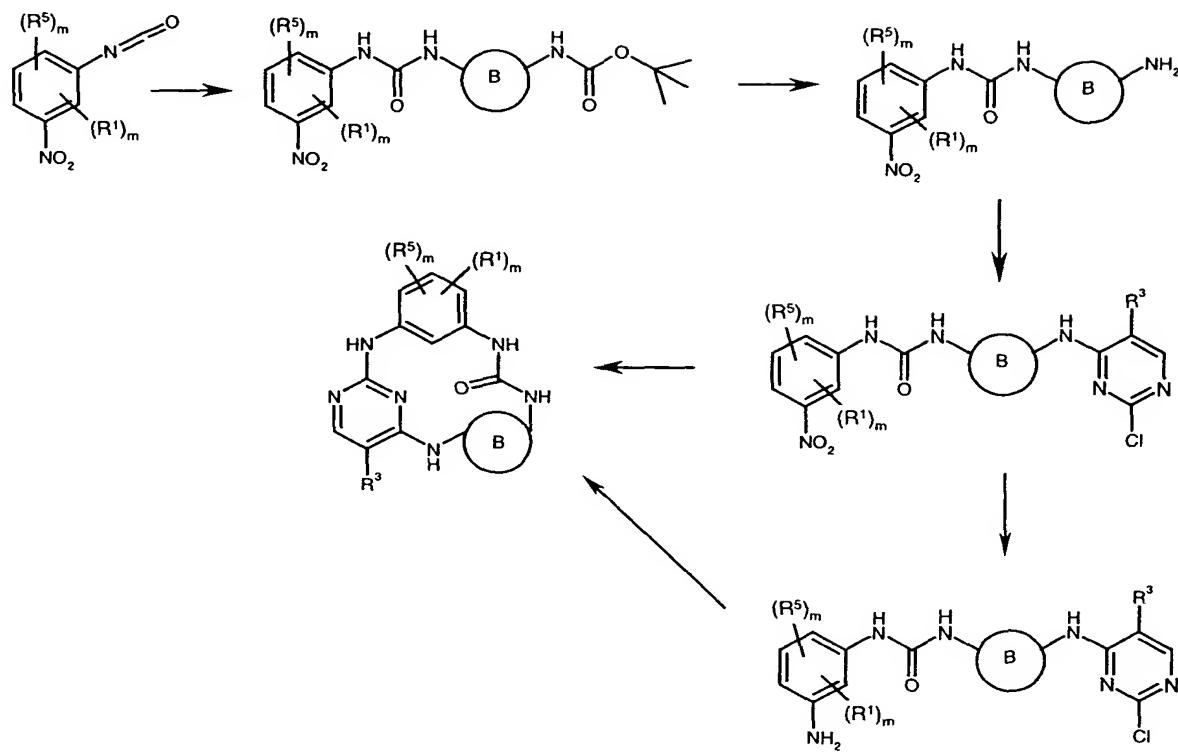
Eine Lösung von 568 mg (1.32 mmol) *N*-[4-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-butyl]-3-nitro-benzamid in 15 ml THF wird bei Raumtemperatur mit 9 ml einer
 15 15%igen Lösung von Ti(III)Cl in etwa 10%iger Salzsäure versetzt. Nach 21 Stunden wird der Ansatz wird mit 2N NaOH Lösung basisch gestellt, mit Essigester versetzt und über Celite filtriert. Der Filterkuchen mit Essigester nachgewaschen. Die organische Phase des Filtrats wird mittels Whatman Filter filtriert und eingeengt. Man erhält 447 mg (1.12 mmol, entsprechend 85 % der Theorie) des Produktes.

20

MS: 398 (ES).

Herstellung der Harnstoffderivate

Verfahrensvariante 10



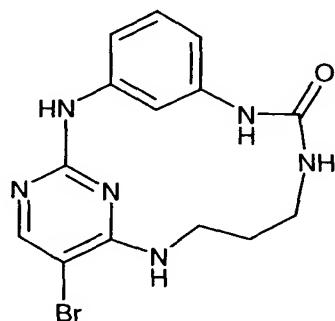
5

In den allgemeinen Formeln haben R^1 , R^3 , R^5 , B und m die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung.

10

Beispiel 10.0

Herstellung von 1⁵-Bromo-2,4,6,10-tetraaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclodecaphan-5-one



15

Eine Lösung von 265 mg (0.66 mmol) 1-(3-Amino-phenyl)-3-[3-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-propyl]-harnstoff in Acetonitril / Dioxan / Wasser (8 ml / 1 ml / 1 ml) wird mittels einer Spritzenpumpe innerhalb von 2 Stunden zu einer refluxierenden Lösung von Acetonitril / Wasser / 4 molare Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan (70 ml / 5 ml / 1 ml) gegeben. Nach weiteren 18 Stunden unter Rückfluss wird der Ansatz nach dem Erkalten mit 2N NaOH basisch gestellt und gegen Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über einem Whatman Filter filtriert und eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird chromatographisch (DCM / EtOH 9 : 1) gereinigt. Das erhaltene Rohprodukt wird anschließend aus MeOH umkristallisiert. Man erhält 7 mg (0.02 mmol, entsprechend 3% der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 9.31 (s, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.14 /m, 2H), 1.65 (m, 2H).

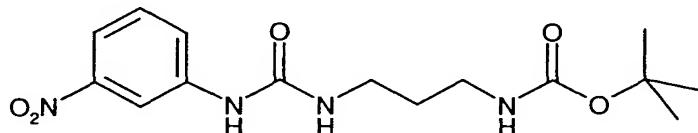
¹³C-NMR (DMSO): 158.6s, 157.8d, 156.1 s, 155.5s, 141.6s, 140.9s, 129.0d, 112.7d, 112.2d, 110.3d, 92.1s, 38.3t, 36.3t, 30.3t.

MS: 363 (ES).

20 Herstellung der Zwischenprodukte nach Verfahrensvariante 10

10a) Herstellung von {3-[3-(3-Nitro-phenyl)-ureido]-propyl}-carbaminsäure-*tert*-butylester

25

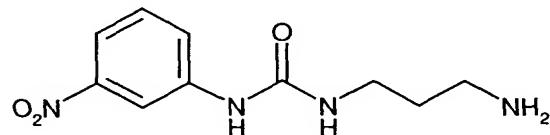


Eine Lösung von 3.35 g (19.2 mmol) *N*-Boc-1,3-diaminopropan in 50 ml EtOH wird bei 0°C Portionsweise mit 3.15 g (19.2 mmol) 3-Nitrophenylisocyanat versetzt. Der Ansatz wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und anschließend am Rotationsverdampfer eingeengt. Man versetzt mit DCM und wäscht mit Wasser. Die organische Phase wird mittels Whatman Filter filtriert und eingeengt. Man erhält 6.4 g (18.9 mmol, entsprechend 98 % der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 9.11 (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.48 (t, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.32 (t, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).
MS: 339 (Cl).

5

10b) Herstellung von 1-(3-Amino-propyl)-3-(3-nitro-phenyl)-harnstoff

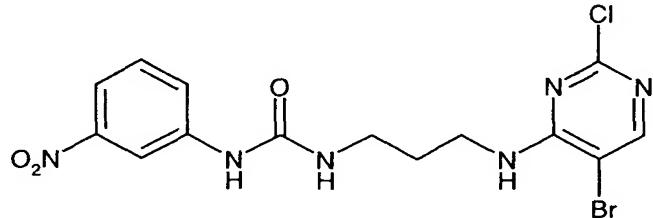


10 6.4 g (18,9 mmol) {3-[3-(3-Nitro-phenyl)-ureido]-propyl}-carbaminsäure-*tert*-butylester werden mit 22 ml Trifluoressigsäure versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Ansatz mit NaHCO₃ Lösung versetzt und gegen Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über einem Whatman Filter filtriert und eingeengt. Man erhält 4.4 g (18.5 mmol, entsprechend 97
15 % der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 9.46 (s, 1H), 8.55 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 6.88 (t, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).
MS: 239 (ES).

20

10c) Herstellung von 1-[3-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-propyl]-3-(3-nitro-phenyl)-harnstoff



25

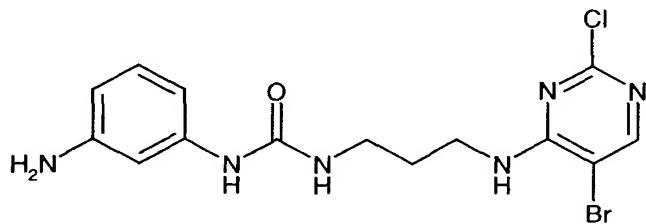
Eine Lösung von 1,6 g (6,7 mmol) 1-(3-Amino-propyl)-3-(3-nitro-phenyl)-harnstoff in 30 ml Acetonitril wird mit einer Lösung von 1,6 g (7,0 mmol) 5-Brom-2,4-dichlor-pyrimidin in 10 ml Acetonitril versetzt. Man gibt 2,0 ml Triethylamin hinzu und röhrt für 90 min bei Raumtemperatur. Es wird mit Essigester verdünnt (150 ml) und mit

Zitronensäure (10%), gesättigter NaHCO₃ Lösung sowie gesättigter NaCl Lösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird chromatographisch (Hexan / Essigester 1 : 1) gereinigt. Man erhält 1,7 g (4,0 mmol, entsprechend 60 % der Theorie) des Produktes.

5

¹H-NMR (DMSO): 9.08 (s, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.46 (t, 1H), 6.38 (t, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).

10 **10d) Herstellung von 1-(3-Amino-phenyl)-3-[3-(5-brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-propyl]-harnstoff**

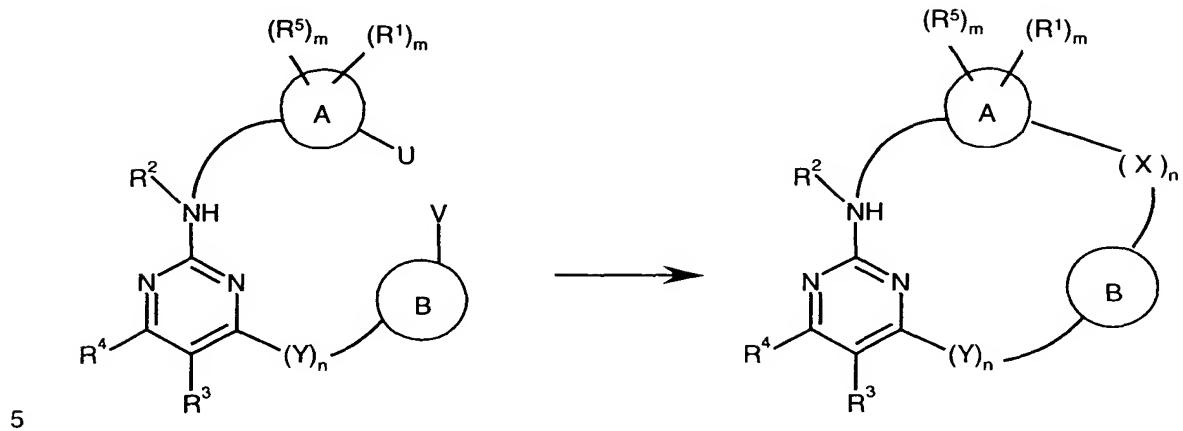


15 Eine Lösung von 1.71 g (3.98 mmol) 1-[3-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-propyl]-3-(3-nitro-phenyl)-harnstoff in 50 ml THF wird bei Raumtemperatur mit 30 ml einer 15%igen Lösung von Ti(III)Cl in etwa 10%iger Salzsäure versetzt. Nach 24 h werden weitere 5 ml der 15%igen Lösung von Ti(III)Cl in etwa 10%iger Salzsäure zugegeben. Nach weiteren 6 h wird der Ansatz mit 2N NaOH Lösung basisch 20 gestellt und gegen Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über einem Whatman Filter filtriert und eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird chromatographisch (DCM / EtOH 9 : 1) gereinigt. Man erhält 850 mg (2.13 mmol, entsprechend 54 % der Theorie) des Produktes.

25 ¹H-NMR (DMSO): 8.25 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.78 (t, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.06 (m, 2H), 4.94 (s, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 1.67 (m, 2H). MS: 399 (ES).

Ringschluß von bifunktionellen acyclischen Vorläufern

Verfahrensvariante 11



5

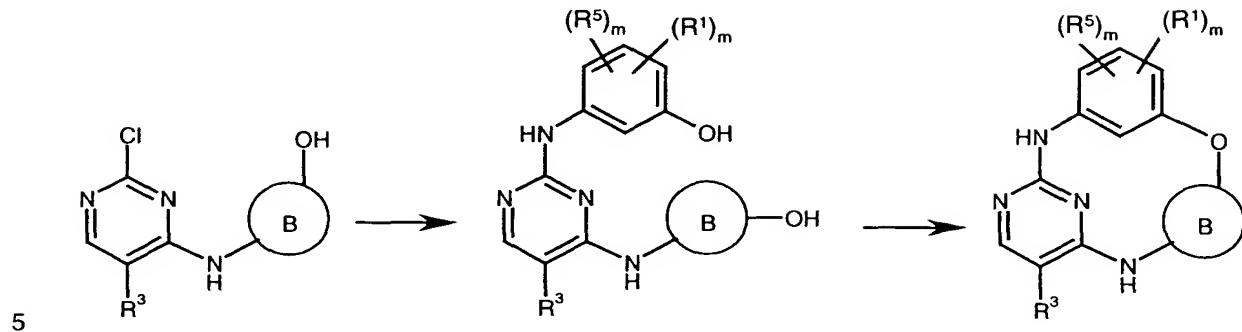
A, B, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X, Y, m und n haben die unter der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen. U und V stehen für Gruppen wie -OH, -CO₂H, -CO₂-C₁-C₆-Alkyl, -SO₂Cl, -SO₂F, -SO₃H, etc.

10

Der Ringschluss bzw. die Synthese der Makrozyklen kann auch analog bekannter Methoden durchgeführt werden ((a) Roxburgh, C.J. *Tetrahedron* 1995, 51, 9767. (b) Meng, Q. *Top. Curr. Chem.* 1991, 161, 107. (c) Paterson, I. *Tetrahedron* 1985, 41, 3569. (d) Masamune, S. *Angew. Chem.* 1977, 89, 602. (e) Nicolaou, K.C. 15 *Tetrahedron* 1977, 33, 683. (f) Ruggli, P. *Liebigs Ann. Chem.* 1912, 92.)

Ringschluss durch Mitsunobu-Reaktion

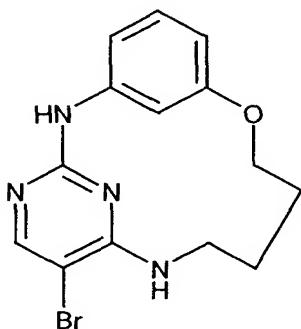
Verfahrensvariante 12



In den allgemeinen Formeln haben R^1 , R^3 , R^5 , B und m die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung.

10

Synthese von Makrozyklen unter Verwendung der Mitsunobu-Reaktion ist allgemein bekannt und kann in (a) Xue, C.-B. *J. Med. Chem.* 2001, 44, 2636. (b) Steglich, W. *Tet. Lett.* 1991, 32, 5781. (c) Mitsunobu, O. *Synthesis* 1981, 1 nachgelesen werden.

Beispiel 12.0**Herstellung von 1⁵-Bromo-4-oxa-2,9-diaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclononaphane**

5

Eine Lösung von 108 mg (0,31 mmol) 3-[5-Brom-4-(4-hydroxy-butylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenol in THF / *N*-Methylmorpholin (9 ml / 1ml) wird unter Rühren innerhalb von 3 Stunden zu einem Gemisch von 710 mg (2,7 mmol)

10 Triphenylphosphin und 481 mg (2,8 mmol) DEAD in 100 ml THF bei 40°C gegeben. Nach weiteren 30 min wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach der Zugabe von Wasser wird mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt. Der gebildete Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Dichlormethan /

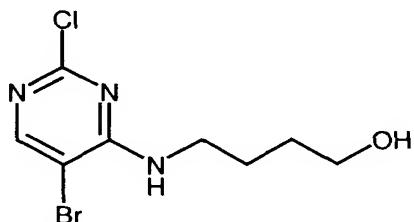
15 Methanol 9:1) und das erhaltene Rohprodukt anschließend mit Diisopropylether digeriert. Man erhält 17 mg (0,05 mmol, entsprechend 17% der Theorie) des Produktes.

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 9.18 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.31 (dd, 1H), 3.30 (m, 4H), 1.90 (m, 4H).
 MS: 334 (EI).

Herstellung der Zwischenprodukte nach Verfahrensvariante 12

12a) Herstellung von 4-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-butan-1-ol

5



10 Eine Lösung von 2,28 g (10,0 mmol) 5-Brom-2,4-dichlor-pyrimidin und 1,7 ml (12,0 mmol) Triethylamin in 10 ml Acetonitril wird bei 0°C mit 1,1 ml (12,0 mmol) 4-Amino-
butanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch Entfernen des Eisbades langsam unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 16 Stunden wird der gebildete Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wird vollständig eingeengt und mit Diisopropylether digeriert. Man erhält 2,74 g (9,8 mmol, entsprechend 98% der Theorie) des Produktes.

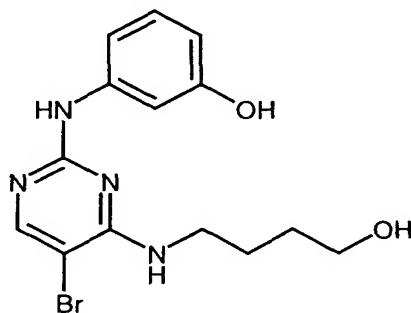
15

¹H-NMR (DMSO): 8.19 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 4.45 (br, 1H), 3.38 (m, 4H), 1.56 (m, 2H), 1.45 (m, 2H).

MS: 279 (EI).

20

12b) 3-[5-Brom-4-(4-hydroxy-butylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenol



25 Ein Reaktionsgemisch von 327 mg (3,0 mmol) 3-Aminophenol und 864 mg (3,1 mmol) 4-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-butan-1-ol in 9 ml Acetonitril wird mit

0,75 ml einer 4M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat vollständig eingeengt. Das erhaltene Öl wird aus Essigester / Ethanol umkristallisiert. Der Feststoff wird abfiltriert und anschließend in Wasser gelöst.

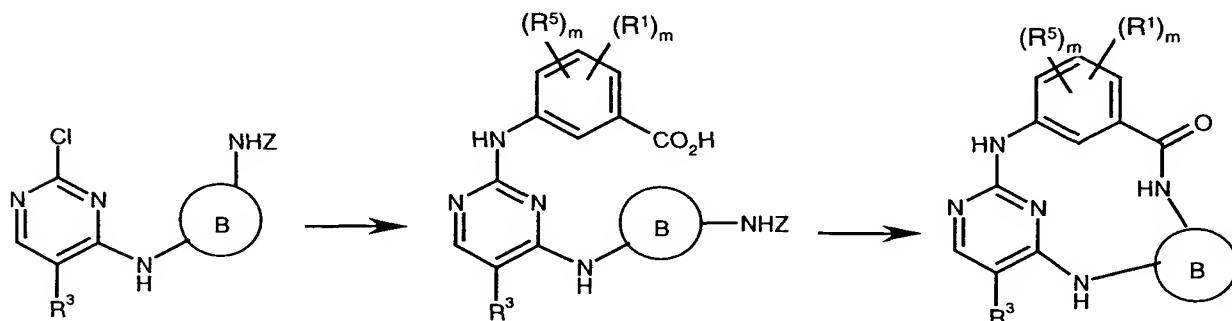
5 Durch Zugabe von Triethylamin wird die Lösung basisch gestellt und mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt. Man erhält 444 mg (1,2 mmol, entsprechend 40% der Theorie) des Produktes.

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 9.18 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 6.32 (m, 1H), 4.45 (t, 1H), 3.40 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 1.47 (m, 2H).
MS: 352 (ES).

Ringschluss durch Makrolactamisierung

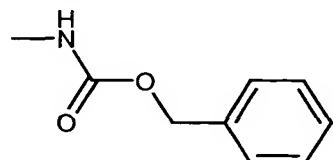
15

Verfahrensvariante 13



20

In den allgemeinen Formeln haben R^1 , R^3 , R^5 , B und m die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung und NHZ steht für die



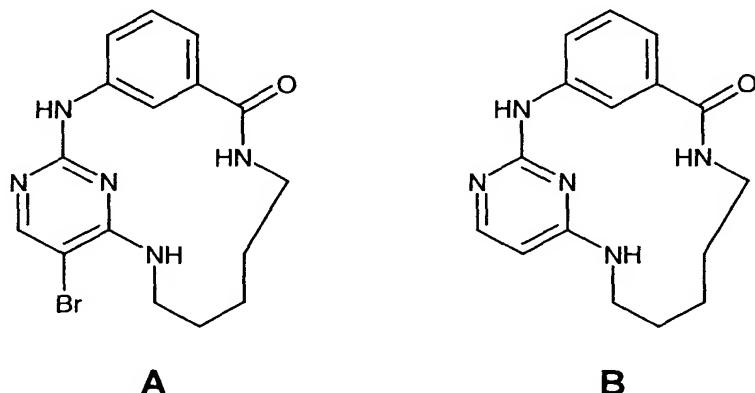
Gruppe

25 Synthese von Makrolactamen erfolgt nach gängigen Verfahren ((a) Xue, C.-B. *J. Med. Chem.* 2001, 44, 2636. (b) Jackson, F.W. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 4882).

Beispiel 13.0

Herstellung von 1⁵-Bromo-2,5,11-triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacycloundecaphane-4-one (A) und 2,5,11-Triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacycloundecaphane-4-one (B)

5



Eine Lösung von 300 mg (0,57 mmol) 3-[4-(5-Benzylloxycarbonylamino-pentylamino)-5-brom-pyrimidin-2-ylamino]-benzoësäure in Methanol / Dichlormethan (40ml / 5 ml)

10 wird mit 350 mg Pd / C (10%) versetzt und 150 min in einer Niederdruck-Apparatur hydriert. Das Reaktionsgemisch wird über Celite filtriert und vollständig eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird in DMF / Methanol / Wasser (10,0 ml / 1,0 ml / 0,2 ml) gelöst und mittels Spritzenpumpe über 2 Stunden zu einer Lösung von 410 mg (2,2 mmol) EDC, 330 mg (2,2 mmol) HOBt und 0,25 ml *N*-Methylmorpholin in 200 ml 15 DMF gegeben. Nach 72 Stunden wird das Reaktionsgemisch eingeengt, mit Wasser versetzt und anschließend mit Essigester extrahiert (2x). Die vereinten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt. Der gebildete Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Dichlormethan / Methanol 1:1). Man erhält 35 mg (0,09 mmol, entsprechend 16% der Theorie) an 15-
20 Bromo-2,5,11-triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacycloundecaphane-4-one (**A**) und 13 mg (0,04 mmol, entsprechend 7% der Theorie) an 2,5,11-Triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacycloundecaphane-4-one (**B**).

1⁵-Brom-2,5,11-triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacycloundecaphane-4-one (A):

25

¹H-NMR (DMSO): 9.45 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.12 (t, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.20 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.30 (m, 2H).

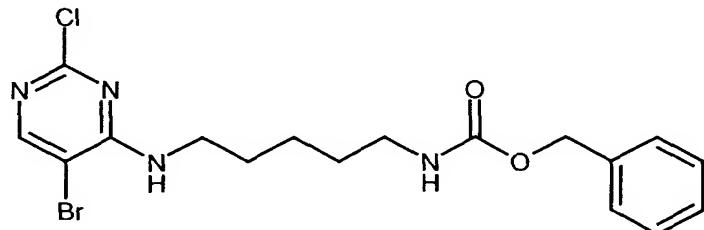
MS: 376 (ES).

2,5,11-Triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacycloundecaphane-4-one (**B**):

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 9.21 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.10 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.38 (t, 1H),
 7.25 (t, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 5.84 (d, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.17 (m, 2H),
 1.75 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.30 (m, 2H). MS: 298 (ES).

Herstellung der Zwischenprodukte nach Verfahrensvariante 13

10 13a) Herstellung von [5-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-pentyl]-carbaminsäure-benzylester

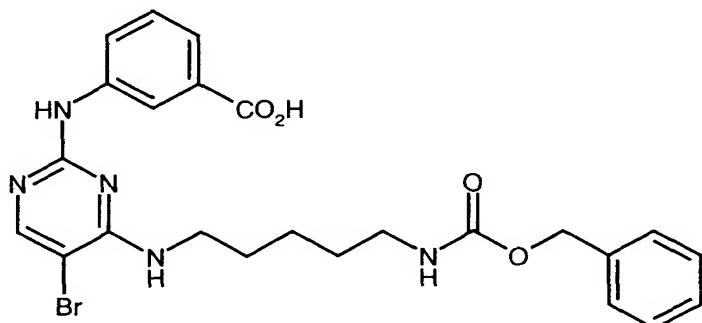


15 Eine Lösung von 860 mg (3,8 mmol) 5-Brom-2,4-dichlor-pyrimidin und 1,2 ml (8,5 mmol) Triethylamin in 6 ml Acetonitril wird bei 0°C mit 1,0 g (3,7 mmol) (5-Amino-pentyl)-carbaminsäure-benzylester versetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch Entfernen des Eisbades langsam unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 60 Stunden wird mit Wasser versetzt und anschließend mit Essigester extrahiert (2x).

20 Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt. Der gebildete Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Hexan / Essigester 1:1). Man erhält 1,2 g (2,8 mmol, entsprechend 77% der Theorie) des Produktes.

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.21 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.23 (t, 1H), 4.99 (s, 2H),
 3.30 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 1.47 (m, 4H), 1.27 (m, 2H).
 MS: 427 (ES).

13b) Herstellung von 3-[4-(5-Benzylloxycarbonylamino-pentylamino)-5-brom-pyrimidin-2-ylamino]-benzoësäure



5

Ein Reaktionsgemisch von 1,20 g (2,8 mmol) [5-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-pentyl]-carbaminsäure-benzylester und 0,37 g (2,7 mmol) 3-Aminobenzoësäure in Acetonitril / Wasser (8 ml / 1,5 ml) wird 20 Stunden unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird einrotiert und der verbleibende

10 Rückstand chromatographisch (Dichlormethan / Methanol 9:1, Flashmaster II) gereinigt. Man erhält 1,27 g (2,4 mmol, entsprechend 86% der Theorie) des Produktes.

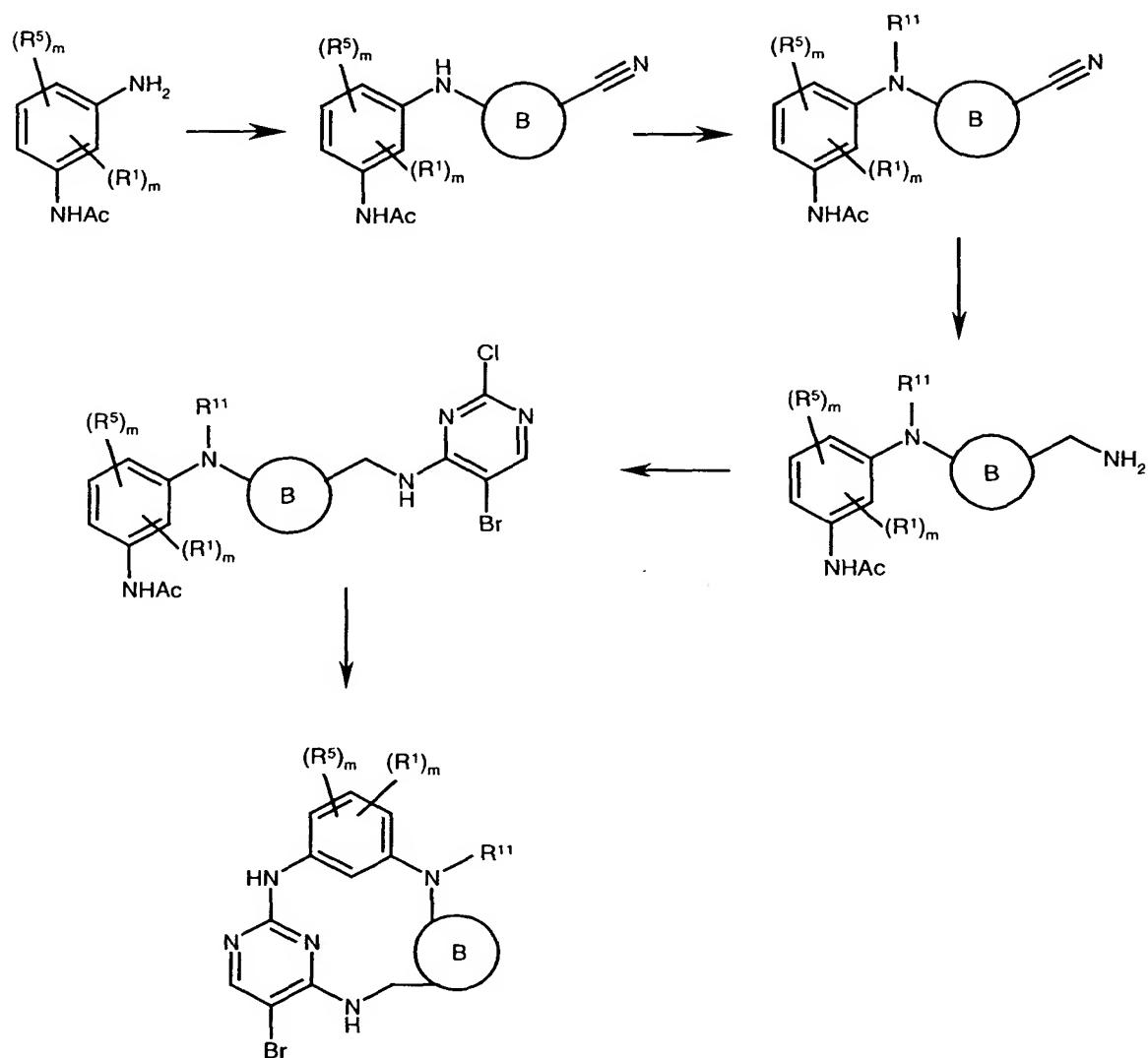
15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 10.03 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.30 (m, 7H), 4.98 (s, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.32 (m, 4H).

MS: 528 (Cl).

Herstellung von Aza-phanderivaten

Verfahrensvariante 14

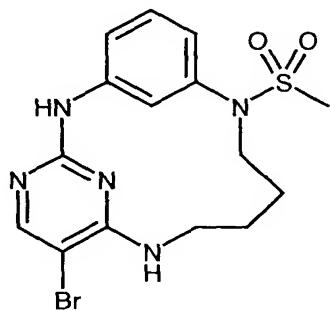
5



10 In den allgemeinen Formeln haben R^1 , R^5 , R^{11} , B und m die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung.

Beispiel 14.0**Herstellung von 1^5 -Bromo-4-mesyl-2,4,9-triaza-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclononaphane**

5



Eine Lösung von 160 mg (0.33 mmol) *N*-(3-[(4-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-butyl]-methansulfonyl-amino}-phenyl)-acetamid in 10 ml Acetonitril wird mittels

10 Spritzenpumpe innerhalb von 3 Stunden zu einer refluxierenden Lösung von Acetonnitril / Wasser / 4 molare Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan (40 ml / 10 ml / 1 ml) gegeben. Nach beendeter Zugabe wird der Ansatz weitere 16 Stunden unter Rückfluss gerührt und anschließend das organische Lösungsmittel abgezogen. Man versetzt mit Essigester und wäscht mit verdünnter NaHCO_3 Lösung. Die 15 vereinten organischen Phasen werden eingeengt und der erhaltene Rückstand mit Essigester, MeOH und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 81 mg (0.20 mmol, entsprechend 63 % der Theorie) des Produktes.

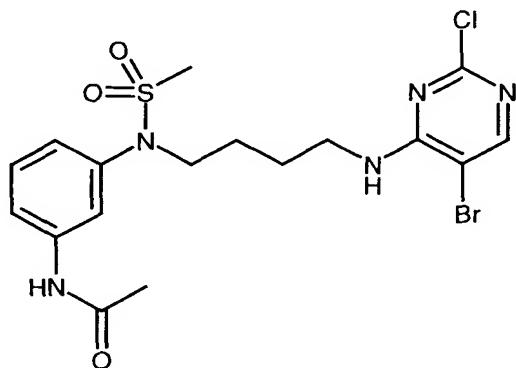
20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 9.38 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).

MS: 412 (ES).

Herstellung der Zwischenprodukte

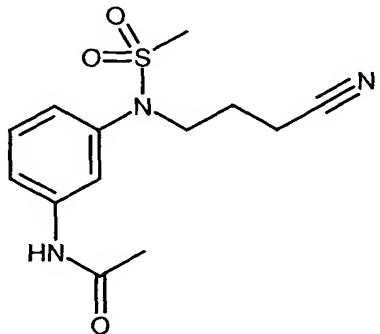
14a) *N*-(3-*{*[4-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-butyl]-methansulfonyl-amino}-phenyl)-acetamid

5



460 mg (1.56 mmol) *N*-(3-[(3-Cyano-propyl)-methansulfonyl-amino]-phenyl)-acetamid in 25 ml Ethanol und 0.5 ml konz. HCl werden unter Verwendung von 60 mg (0.26 mmol) Platin(IV)oxid 5 Stunden bei Raumtemperatur unter Normaldruck hydriert. Der Ansatz wird filtriert und eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird mit einer Lösung von 355 mg (1.56 mmol) 5-Brom-2,4-dichlor-pyrimidin in 15 ml Acetonitril versetzt. Man gibt 0.45 ml Triethylamin tropfenweise hinzu und röhrt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Der Ansatz wird eingeengt und der erhaltene Rückstand chromatographisch (DCM / EtOH 95:5) gereinigt. Man erhält 330 mg (0.67 mmol, entsprechend 43 % der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 10.03 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 3.60 (t, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.36 (m, 2H).
MS: 490 (ES).

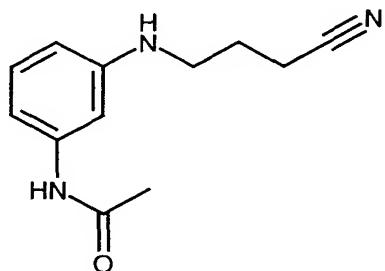
14b) *N*-(3-[(3-Cyano-propyl)-methansulfonyl-amino]-phenyl)-acetamid

5 Eine Lösung von 510 mg (2.35 mmol) *N*-(3-(3-Cyano-propylamin)-phenyl)-acetamid in 10 ml Pyridin wird bei 0 °C tropfenweise mit 0.21 ml Methansulfonylchlorid versetzt und anschließend 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach DC Kontrolle wird erneut mit 0.1 ml Methansulfonylchlorid versetzt und weitere 3 Tage gerührt. Der Ansatz wird mit Essigester verdünnt und mit Zitronensäure (10%), gesättigter NaHCO_3

10 Lösung sowie gesättigter NaCl Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt. Man erhält 469 mg (1.60 mmol, entsprechend 68 % der Theorie) des Produktes.

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 10.11 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 3.68 (t, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.51 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.67 (p, 2H).
 MS: 321 (ES).

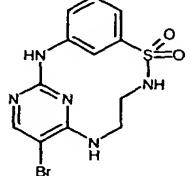
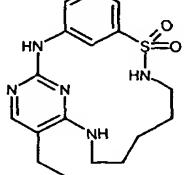
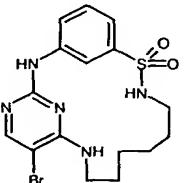
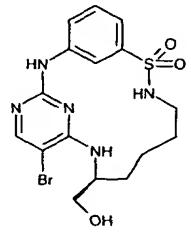
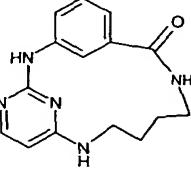
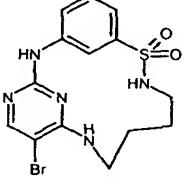
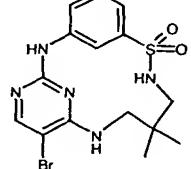
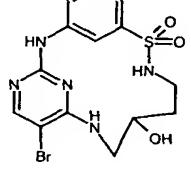
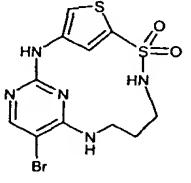
14c) N-[3-(3-Cyano-propylamin)-phenyl]-acetamid

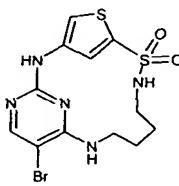
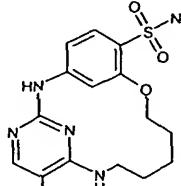
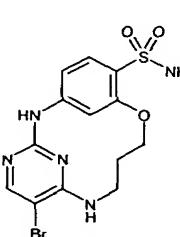
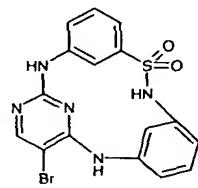
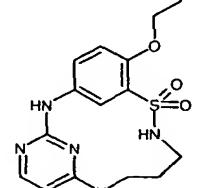
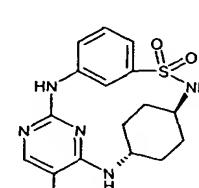
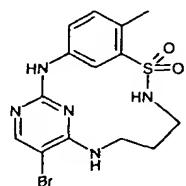
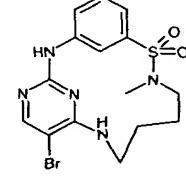
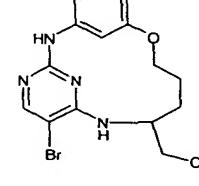
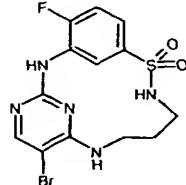
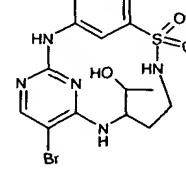
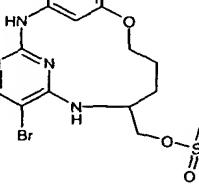


5 Eine Lösung von 3.18 g (21.2 mmol) *N*-(3-Amino-phenyl)-acetamid in 100 ml Acetonitril wird bei Raumtemperatur mit 1.9 ml (19.0 mmol) 4-Brombuttersäurenitril und 2.6 ml Triethylamin versetzt und anschließend über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach dem Erkalten wird mit Essigester verdünnt und mit Zitronensäure (10%), gesättigter NaHCO₃ Lösung sowie gesättigter NaCl Lösung gewaschen. Die 10 organische Phase wird getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird chromatographisch (DCM / EtOH 95:5) gereinigt. Man erhält 0.56 g (2.35 mmol, entsprechend 12 % der Theorie) des Produktes.

¹H-NMR (DMSO): 9.66 (s, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.72 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 5.69 (t, 1H),
15 3.04 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.82 (p, 2H).
MS: 218 (ES).

In analoger Verfahrensweise zu den oben jeweils beschriebenen Verfahrensvarianten werden auch die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

			
Beispiel-Nr.	14.1	14.2	14.3
Masse	370 (ES)	362 (ES)	426 (ES)
Verf.var.	1	1	1
			
Beispiel-Nr.	14.4	14.5	14.6
Masse	442 (ES)	284 (Cl)	398 (ES)
Verf.var.	1	13	1
			
Beispiel-Nr.	14.7	14.8	14.9
Masse	412 (ES)	414 (ES)	390 (ES)
Verf.var.	1	1	6

			
Beispiel-Nr.	14.10	14.11	14.12
Masse	404 (ES)	428 (ES)	400 (ES)
Verf.var.	6	8	8
			
Beispiel-Nr.	14.13	14.14	14.15
Masse	418 (ES)	458 (ES)	424 (ES)
Verf.var.	1	1	1
			
Beispiel-Nr.	14.16	14.17	14.18
Masse	398 (ES)	412 (ES)	365 (ES)
Verf.var.	1	2	1
			
Beispiel-Nr.	14.19	14.20	14.21
Masse	402 (ES)	442 (ES)	445 (ES)
Verf.var.	1	1	1

Beispiel-Nr.	14.22	14.23	14.24
Masse	428 (ES)	428 (ES)	428 (ES)
Verf.var.	1	1	1
Beispiel-Nr.	14.25	14.26	14.27
Masse	441 (ES)	483 (ES)	430 (ES)
Verf.var.	1	1	8
Beispiel-Nr.	14.28		
Masse	442 (ES)		
Verf.var.	8		

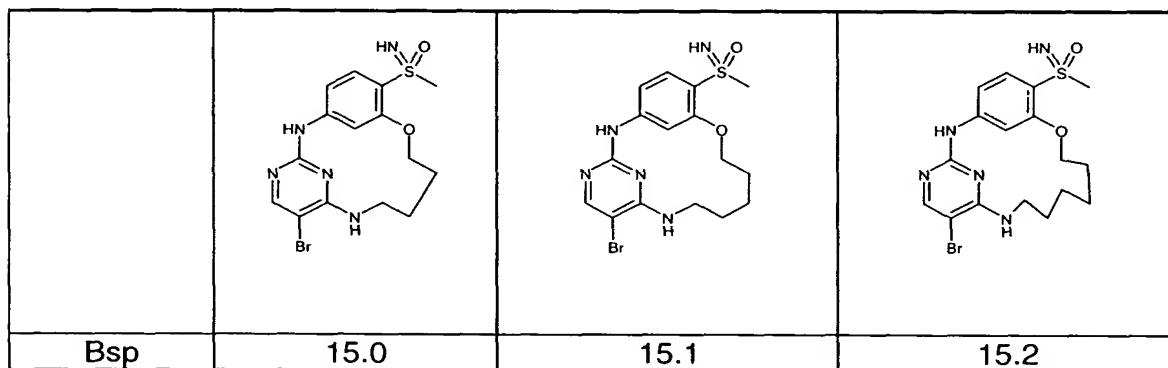
Wie durch den Fachmann angenommen werden kann, beschreiben die oben beschriebenen Verfahren nicht alle möglichen Herstellungsweisen der erfindungsgemäßen Produkte. Weiterführende Methoden werden einem Fachmann anhand seines Fachwissen naheliegend sein. Zusätzlich sind die

5 Herstellungsverfahren nicht darauf beschränkt in dieser Reihenfolge durchgeführt zu werden. Die chemischen Transformationen und Schutzgruppen, die in dieser Anmeldung beschrieben sind und für die Synthesewege erforderlich sind, sind Stand der Technik und insbesondere in R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989), T.W. Greene und P.G.M. Wurtz, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley und Sons (1994) und L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons(1995), beschrieben.

10

Die nachfolgenden Beispiele können analog der vorbeschriebenen Verfahrensvarianten oder dem Fachmann naheliegender Varianten erhalten werden:

15



Weiteren Syntheseerfordernisse bezüglich der Sulfoximinderivate sind in a) M. Regglin, C. Zur, *Synthesis*, 2000, 1, 1-64. b) S.L. Huang, D. Swern, *Phosphorous and Sulfur*, 1976, 1, 309-314. c) S. Oae, K. Harada, K. Tsujihara, N. Furukawa, *Int. J. Sulfur Chem.*, Part A, 2, 1, 49-61. d) S.G. Pyne, *Sulfur Reports*, 12, 1, 57-93 beschrieben.

Bsp.nr.	15.4	15.5	15.6
Bsp.nr.	15.7	15.8	15.9
Bsp.nr.	15.10	15.11	15.12
Bsp.nr.	15.13	15.14	15.15
Bsp.nr.	15.16	15.17	15.18
Bsp.nr.	15.19	15.20	15.21

Bsp.nr.	15.22		
Bsp.nr.	15.23	15.24	15.25
Bsp.nr.	15.26	15.27	15.28
Bsp.nr.	15.29	15.30	15.31
Bsp.nr.	15.32	15.33	

Bsp.nr.	15.34	15.35	15.36
Bsp.nr.	15.37	15.38	15.39
Bsp.nr.	15.40	15.41	15.42
Bsp.nr.	15.43	15.44	15.45
Bsp.nr.	15.46	15.47	15.48
Bsp.nr.	15.49	15.50	15.51

Bsp.nr.	15.52	15.53	15.54
Bsp.nr.	15.55	15.56	15.57
Bsp.nr.	15.58	15.59	15.60
Bsp.nr.	15.61	15.62	15.63
Bsp.nr	15.64	15.65	15.66

Bsp.nr.	15.67	15.68	15.69
Bsp.nr.	15.70	15.71	15.72
Bsp.nr.	15.73	15.74	
Bsp.nr.	15.75	15.76	15.77
Weiterführende Literatur	W.G. Watson, Pestic. Sci., 1996, 46, 131-138	Yoshida, Bull. Soc. Sci. Photogr. Jpn., 1969, 19, 41	R. Cremlyn, Phosphorus sulfur, 1981, 12, 197-204.
Bsp.nr.	15.78		
Weiterführende Literatur	Katritzky, Synth. Synth. Commun., 1993, 23, 3, 405-417		

Bsp.nr.	15.79	15.80	15.81
Bsp.nr.	15.82	15.83	
Weiterführende Literatur	A. Courtin, Helv. Chim. Acta, 1982, 65, 2, 546-550.	A. Courtin, Helv. Chim. Acta, 1983, 66, 1, 68-75	
Bsp.nr.	15.84	15.85	15.86
Weiterführende Literatur	Heertjes, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 1950, 69, 262	Fischer, Chem. Ber., 1891, 3188	Karslake, J. Am. Chem. Soc., 1914, 36, 1247
Bsp.nr.	15.87	15.88	
Weiterführende Literatur	Courtin, Chimica, 1975, 29, 168	Petrov, J. Pharm. Pharmacol., 1960, 12	
Bsp.nr.	15.89	15.90	15.91
Weiterführende Literatur	G. Remsen, Am. Chem. J., 1897, 1897, 19, 496.	G. Remsen, Am. Chem. J., 1897, 1897, 19, 496.	G. Remsen, Am. Chem. J., 1897, 1897, 19, 496.

Bsp.nr.	15.92	15.93	15.94
Weiterführende Literatur	Shah, J. Chem. Soc.; 1933, 1373	Shah, J. Chem. Soc.; 1933, 1373	Shah, J. Chem. Soc.; 1933, 1373
Bsp.nr.	15.95	15.96	15.97
Weiterführende Literatur	Abramovitch, J. Org. Chem. 1977, 42, 2920		Wilson, J. Am. Chem. Soc., 1944, 66, 835
Bsp.nr.	15.98	15.99	16.0
Weiterführende Literatur	Bennett, J. Chem. Soc., 1929, 267	Bennett, J. Chem. Soc., 1929, 267	Bennett, J. Chem. Soc., 1929, 267
Bsp.nr.	16.1	16.2	16.3
Weiterführende Literatur	Williams, Biochem. J., 1941, 35, 61	Williams, Biochem. J., 1941, 35, 61	Williams, Biochem. J., 1941, 35, 61

Bsp.nr.	16.4	16.5
Weiterführende Literatur	Orus, Pharmazie, 2002, 57, 8, 515	Orus, Pharmazie, 2002, 57, 8, 515
Bsp.nr.	16.6	16.7
Weiterführende Literatur	Strekowski, Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim, 1976, 24, 29	Strekowski, Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim, 1976, 24, 29

Sekundäre oder tertiäre Alkoholderivate können aus primären Alkoholen über Oxidation / Grignard Reaktion z.B. analog der Methoden aus WO 02/096888, Seite

5 186-191 hergestellt werden. Zur Oxidation eignet sich unter anderem die TPAP Oxidation (siehe S.V. Ley, Synthesis, 1994, 639). Eine Übersicht zur Grignard Reaktion gibt z. B. H. Gilman in Methoden der Org. Chem. (Houben-Weyl), 1973, Bd. 13/2a, S.49.

Zusätzliche Literatur, die weitere Angaben zur Herstellung von den jeweiligen
10 Derivaten gibt, ist als weiterführende Literatur zu den bestimmten Beispielen aufgelistet.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die biologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

5 **Beispiel 1**

CDK1/CycB Kinase Assay

Rekombinante CDK1- und CycB-GST-Fusionsproteine, gereinigt aus Bakulovirus-
10 infizierten Insektenzellen (Sf9), wurden von ProQinase GmbH, Freiburg, gekauft. Das
als Kinase-Substrat verwendet Histon IIIS ist über die Fa. Sigma käuflich zu
erwerben.

CDK1/CycB (200 ng/Meßpunkt) wurde für 15 min bei 22°C in Anwesenheit
verschiedener Konzentrationen an Testsubstanzen (0 µM, sowie innerhalb des
15 Bereiches 0,01 - 100 µM) in Assaypuffer [50 mM Tris/HCl pH8,0, 10 mM MgCl₂, 0,1
mM Na ortho-Vanadat, 1,0 mM Dithiothreitol, 0,5 µM Adenosintrisphosphat (ATP), 10
µg/Meßpunkt Histon IIIS, 0,2 µCi/Messpunkt 33P-gamma ATP, 0,05% NP40, 12,5%
Dimethylsulfoxid] inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von EDTA-Lösung
(250 mM, pH8,0, 14 µl/Meßpunkt) gestoppt.
20 Von jedem Reaktionsansatz wurden 10 µl auf P30 Filterstreifen (Fa. Wallac)
aufgetragen, und nicht-eingebautes 33P-ATP wurde durch dreimaliges Waschen der
Filterstreifen für je 10 min in 0,5%iger Phosphorsäure entfernt. Nach dem Trocknen
der Filterstreifen für 1 Stunde bei 70°C wurden die Filterstreifen mit Szintillator-
Streifen (MeltiLex™ A, Fa. Wallac) bedeckt und für 1 Stunde bei 90°C eingebrannt.
25 Die Menge an eingebautem 33P (Substratphosphorylierung) wurde durch
Szintillationsmessung in einem Gamma-Strahlungsmessgerät (Wallac) bestimmt.

Beispiel 2**CDK2/CycE Kinase Assay**

5 Rekombinante CDK2- und CycE-GST-Fusionsproteine, gereinigt aus Bakulovirus-infizierten Insektenzellen (Sf9), wurden von ProQinase GmbH, Freiburg, gekauft. Histon IIIS, das als Kinase-Substrat verwendet wurde, wurde bei der Fa. Sigma gekauft.

CDK2/CycE (50 ng/Meßpunkt) wurde für 15 min bei 22°C in Anwesenheit

10 verschiedener Konzentrationen an Testsubstanzen (0 µM, sowie innerhalb des Bereiches 0,01 - 100 µM) in Assaypuffer [50 mM Tris/HCl pH8,0, 10 mM MgCl₂, 0,1 mM Na ortho-Vanadat, 1,0 mM Dithiothreitol, 0,5 µM Adenosintrisphosphat (ATP), 10 µg/Messpunkt Histon IIIS, 0,2 µCi/Messpunkt ³³P-gamma ATP, 0,05% NP40, 12,5% Dimethylsulfoxid] inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von EDTA-Lösung

15 (250 mM, pH8,0, 14 µl/Meßpunkt) gestoppt.

Von jedem Reaktionsansatz wurden 10 µl auf P30 Filterstreifen (Fa. Wallac) aufgetragen, und nicht-eingebautes ³³P-ATP wurde durch dreimaliges Waschen der Filterstreifen für je 10 min in 0,5%iger Phosphorsäure entfernt. Nach dem Trocknen der Filterstreifen für 1 Stunde bei 70°C wurden die Filterstreifen mit Szintillator-

20 Streifen (MeltiLex™ A, Fa. Wallac) bedeckt und für 1 Stunde bei 90°C eingebrannt. Die Menge an eingebautem ³³P (Substratphosphorylierung) wurde durch Szintillationsmessung in einem Gamma-Strahlungsmessgerät (Wallac) bestimmt.

Beispiel 3**VEGF Rezeptor-2 Kinase Assay**

5 Rekombinante VEGF Rezeptortyrosinkinase-2 wurde als GST-Fusionsprotein aus Bakulovirus-infizierten Insektenzellen (Sf9) gereinigt. Poly-(Glu4Tyr), das als Kinase-Substrat verwendet wurde, wurde bei der Fa. Sigma gekauft.

VEGF Rezeptortyrosinkinase (90 ng/Meßpunkt) wurde für 10 min bei 22°C in Anwesenheit verschiedener Konzentrationen an Testsubstanzen (0 µM, sowie

10 innerhalb des Bereiches 0,001 - 30 µM) in 30 µl Assaypuffer [40 mM Tris/HCl pH5,5, 10 mM MgCl₂, 1 mM MnCl₂, 3 µM Na ortho-Vanadat, 1,0 mM Dithiothreitol, 8 µM Adenosintrisphosphat (ATP), 27 µg/Meßpunkt poly-(Glu4Tyr), 0,2 µCi/Meßpunkt 33P-gamma ATP, 1% Dimethylsulfoxid] inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von EDTA-Lösung (250 mM, pH7,0, 10 µl/Meßpunkt) gestoppt.

15 Von jedem Reaktionsansatz wurden 10 µl auf P30 Filterstreifen (Fa. Wallac) aufgetragen, und nicht-eingebautes 33P-ATP wurde durch dreimaliges Waschen der Filterstreifen für je 10 min in 0,5%iger Phosphorsäure entfernt. Nach dem Trocknen der Filterstreifen für 1 Stunde bei 70°C wurden die Filterstreifen mit Szintillator-Streifen (MeltiLexTM A, Fa. Wallac) bedeckt und für 1 Stunde bei 90°C eingebrannt.

20 Die Menge an eingebautem 33P (Substratphosphorylierung) wurde durch Szintillationsmessung in einem gamma-Strahlungsmeßgerät (Wallac) bestimmt. Die IC₅₀-Werte bestimmen sich aus der Inhibitorkonzentration, die notwendig ist, um den Phosphateinbau auf 50% des ungehemmten Einbaus nach Abzug des Leerwertes (EDTA-gestoppte Reaktion) zu hemmen.

Beispiel 4

Proliferationsassay

5 Kultivierte humane Tumorzellen (MCF7, hormonunabhängige menschliche
Mammakarzinomzellen, bezogen von ATCC HTB22; NCI-H460, menschliche nicht
Kleinellige Lungenkarzinomzellen, ATCC HTB-177, HCT 116, menschliche
Kolonkarzinomzellen, ATCC CCL-247; DU 145, hormonunabhängige menschliche
Prostatakarzinomzellen, ATCC HTB-81; MaTu-MDR, hormonunabhängige, multiple
10 Arzneimittel resistente menschliche Mammakarzinomzellen, EPO-GmbH, Berlin)
wurden in einer Dichte von ca. 5000 Zellen/Messpunkt, je nach
Wachstumsgeschwindigkeit der jeweiligen Zellen in einer 96-Loch Multititerplatte in
200 µl des entsprechenden Wachstumsmediums ausplattiert. Nach 24 Stunden
wurden die Zellen einer Platte (Nullpunkt-Platte) mit Kristallviolett gefärbt (s.u.),
15 während das Medium der anderen Platten durch frisches Kulturmedium (200 µl), dem
die Testsubstanzen in verschiedenen Konzentrationen (0 µM, sowie im Bereich 0,01
- 30 µM; die finale Konzentration des Lösungsmittels Dimethylsulfoxid betrug 0,5%)
zugesetzt waren, ersetzt. Die Zellen wurden für 4 Tage in Anwesenheit der
Testsubstanzen inkubiert. Die Zellproliferation wurde durch Färbung der Zellen mit
20 Kristallviolett bestimmt: Die Zellen wurden durch Zugabe von 20 µl/Messpunkt einer
11%igen Glutaraldehyd-Lösung 15 min bei Raumtemperatur fixiert. Nach
dreimaligem Waschen der fixierten Zellen mit Wasser wurden die Platten bei
Raumtemperatur getrocknet. Die Zellen wurden durch Zugabe von 100 µl/Messpunkt
einer 0,1%igen Kristallviolett-Lösung (pH durch Zugabe von Essigsäure auf pH3
25 eingestellt) gefärbt. Nach dreimaligem Waschen der gefärbten Zellen mit Wasser
wurden die Platten bei Raumtemperatur getrocknet. Der Farbstoff wurde durch
Zugabe von 100 µl/Messpunkt einer 10%igen Essigsäure-Lösung gelöst. Die
Extinktion wurde photometrisch bei einer Wellenlänge von 595 nm bestimmt. Die
prozentuale Änderung des Zellwachstums wurde durch Normalisierung der
30 Messwerte auf die Extinktionswerte der Nullpunktplatte (=0%) und die Extinktion der
unbehandelten (0 µM) Zellen (=100%) berechnet.

Die Ergebnisse aus den Beispielen sind in den nachfolgenden Tabellen angegeben.

Tabelle I

Beispiel-Nr.	CDK2/CycE	CDK1/CycB	VEGF-R2	MCF7
	IC ₅₀ [nM]	IC ₅₀ [nM]	IC ₅₀ [nM]	IC ₅₀ [μM]
1.0	420	200		1,1
1.1	140	20	40	0,2
1.2	510	40		2,6
1.3	23	28	<10	1,0
1.3 (+)Enantiomer	23		69	0,9
1.4			11	0,4
1.5		28	69	0,9
3.0	160	50	89	1,6
5.0		300		
8.0	130	80	140	1,3
10.0	120	360		6
14.4	250	1700		4,0
14.15	130	1500		1,3
14.6	320	90		0,7
14.8		200		
14.10	65		190	1,9
14.11	2400	200		0,75
14.16	4400	300		>10
14.18	30	80	370	2,1

Aus den Ergebnissen der Tabelle ist deutlich ersichtlich, dass sich die erfindungsgemäßen makrozyklischen Pyrimidine als CDK- und VEGF-Rezeptor-Inhibitoren oder CDK1- oder CDK2-Inhibitoren oder als VEGF-Rezeptor-Inhibitoren auszeichnen. Die Aktivität gegenüber CDK1 und/oder CDK2 und/oder VEGF erklärt u.a. die zelluläre Wirkung der Substanzen. Damit sind die makrozyklischen Verbindungen den bisher bekannten Verbindungen deutlich überlegen.

Tabelle II

Beispiel-Nr.	Inhibition IC ₅₀ [nM]	Proliferation IC ₅₀ [μM]					
		CDK2/CycE	MCF7	H460	HCT116	DU145	MaTu-ADR
1.0	420		1,1	1,8	1,3	2,0	0,7
1.1	140		0,2	0,3	0,2	2,2	0,12
1.3	23		1,0	1,7	0,9	2,9	2,8
1.4			0,4	0,2	<0,1	0,7	0,1
1.5			0,9	0,6	0,4	1,3	0,6
7.1	2400		4				
8.0	130		1,3	0,5	0,4	0,5	0,4
13.0 A	7000		30				
13.0 B	>10000						
14.2	5000						
14.4	2000						
14.6	320		0,7	0,7	0,5	1,7	0,3
14.10			0,3	0,1	0,1	0,4	
14.11	2400		0,75	0,9	0,7	0,9	1,3
14.15	1500		1,3	1,2	1,0	1,2	1,3
1.3 (+)Enantiomer	23		0,9	2,1	1,4	4	4

Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding description, utilize the present invention to its fullest extent. The preceding preferred specific embodiments are, therefore, to be construed as merely illustrative, and not limitative of the remainder of the disclosure in any way whatsoever.

In the foregoing and in the examples, all temperatures are set forth uncorrected in degrees Celsius and, all parts and percentages are by weight, unless otherwise indicated.

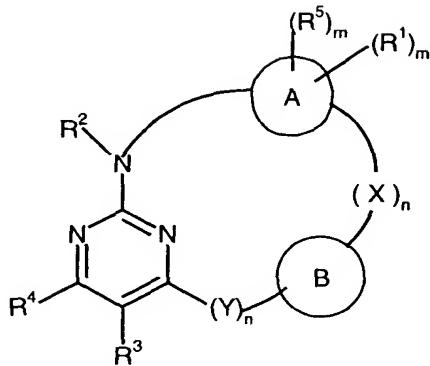
The entire disclosure[s] of all applications, patents and publications, cited herein and of corresponding German application No. 10239042.8, filed August 21, 2002, and U.S. Provisional Application Serial No. 60/413,444, filed September 26, 2003, are incorporated by reference herein.

The preceding examples can be repeated with similar success by substituting the generically or specifically described reactants and/or operating conditions of this invention for those used in the preceding examples.

From the foregoing description, one skilled in the art can easily ascertain the essential characteristics of this invention and, without departing from the spirit and scope thereof, can make various changes and modifications of the invention to adapt it to various usages and conditions.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



5

(I),

in der

A für C₃-C₁₂-Arylen oder C₃-C₁₈-Heteroarylen steht,

B für eine Bindung oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, 10
gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl, 15
-(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl, Phenyl-(CH₂)_p-R¹⁰, -(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂,
-(CH₂)_pSO₃R⁸ oder mit der Gruppe -NR⁸R⁹, -NR⁸COR⁹,
-NR⁸CSR⁹, -NR⁸SOR⁹, -NR⁸SO₂R⁹, -NR⁸CONR⁸R⁹,
-NR⁸COOR⁹, -NR⁸C(NH)NR⁹R¹⁰, -NR⁸CSNR⁹R¹⁰,
-NR⁸SONR⁹R¹⁰, -NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰, -COR⁸, -CSR⁸, -S(O)R⁸,
-S(O)₂R⁸, -S(O)₂NR⁸R⁹, -SO₃R⁸, -CO₂R⁸, -CONR⁸R⁹,
-CSNR⁸R⁹, -SR⁸ oder -CR⁸(OH)-R⁹ substituiertes C₁-C₁₂-
20
Alkylen, C₂-C₁₂-Alkenylen, C₂-C₁₂-Alkinylen, C₃-C₈-Cycloalkylen,
C₃-C₁₂-Heterocycloalkylen, C₃-C₁₂-Arylen oder C₃-C₁₈-
Heteroarylen steht,

X und Y jeweils unabhängig voneinander für Sauerstoff, Schwefel oder für
25
die Gruppe -NR¹¹-, -NR¹¹(CH₂)-, -NR¹¹O-, -ONR¹¹-, =CR⁶R⁷,
=C=O, =C=S, =SO, =SO₂, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)O-, -OS(O)-,
-S(O)₂O-, -OS(O)₂-, -CONR⁸-, -N(COR⁸)-, -N(COOR⁸)-,
-N(CONR⁸R⁹)-, -NR⁸CO-, -OCONR⁸-, -NR⁸C(O)O-, -CSNR⁸-,

		-NR ⁸ CS-, -OCSNR ⁸ -, -NR ⁸ CSO-, -SONR ⁸ -, -NR ⁸ SO-, -SO ₂ NR ⁸ -, - <i>S</i> (O) ₂ N(COR ⁸)-, -NR ⁸ SO ₂ -, -NR ⁸ CONR ⁹ -, -NR ⁸ CSNR ⁹ -, -NR ⁸ SONR ⁹ -, -NR ⁸ SO ₂ NR ⁹ -, -NR ⁸ C(O)NR ⁹ - oder -NR ⁸ C(S)NR ⁹ - stehen,
5	R ¹ und R ⁵	jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkenyl, C ₁ -C ₆ -Alkinyl, C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl, C ₃ -C ₁₂ -Aryl, C ₃ -C ₁₈ -Heteroaryl oder für die Gruppe -C ₁ -C ₆ -Alkyloxy- C ₁ -C ₆ -Alkyloxy, -(CH ₂) _p -C ₃ -C ₁₂ -Aryl, -(CH ₂) _p -C ₃ -C ₁₈ -Heteroaryl, Phenyl-(CH ₂) _p -R ¹⁰ , -(CH ₂) _p PO ₃ (R ¹⁰) ₂ ,
10		-NR ⁸ R ⁹ , -NR ⁸ COR ⁹ , -NR ⁸ CSR ⁹ , -NR ⁸ SOR ⁹ , -NR ⁸ SO ₂ R ⁹ , -NR ⁸ CONR ⁹ R ¹⁰ , -NR ⁸ COOR ⁹ , -NR ⁸ C(NH)NR ⁹ R ¹⁰ , -NR ⁸ CSNR ⁹ R ¹⁰ , -NR ⁸ SONR ⁹ R ¹⁰ , -NR ⁸ SO ₂ NR ⁹ R ¹⁰ , -COR ⁸ , -CSR ⁸ , -S(O)R ⁸ , -S(O)(NH)R ⁸ , -S(O) ₂ R ⁸ , -S(O) ₂ NR ⁸ R ⁹ , -S(O) ₂ N=CH-NR ⁸ R ⁹ , -SO ₃ R ⁸ , -CO ₂ H, -CO ₂ R ⁸ , -CONR ⁸ R ⁹ ,
15		-CSNR ⁸ R ⁹ , -SR ⁸ oder -CR ⁸ (OH)-R ⁹ stehen, oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halogen, Phenyl oder mit der Gruppe -NR ³ R ⁴ substituiertes C ₁ - C ₁₀ -Alkyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkenyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkinyl, C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl, C ₃ - C ₁₂ -Aryl oder C ₃ -C ₁₈ -Heteroaryl stehen und das Phenyl, C ₃ -C ₁₀ - Cycloalkyl, C ₃ -C ₁₂ -Aryl, C ₃ -C ₁₈ -Heteroaryl, -(CH ₂) _p - C ₃ -C ₁₂ -Aryl und -(CH ₂) _p - C ₃ -C ₁₈ -Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C ₁ -C ₆ - Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF ₃ oder -OCF ₃ substituiert sein kann, und der Ring des C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyls und das C ₁ -C ₁₀ -Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere
20		Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein
25		können,
30	R ²	für Wasserstoff oder C ₁ -C ₁₀ -Alkyl steht,
	R ³	für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, C ₁ -C ₁₀ -Alkyl, Halo-C ₁ - C ₁₀ -Alkyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkenyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkinyl, C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, C ₁ -C ₆ -Alkylthio, Amino, -NH-(CH ₂) _p -C ₃ -

C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl,
 C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-
 C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-Alkanoyl,
 -CONR⁸R⁹, -COR¹⁰, C₁-C₆-AlkylOAc, Carboxy, C₃-C₁₂-Aryl,
 5 C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p- C₃-C₁₂-Aryl, -(CH₂)_p- C₃-C₁₈-
 Heteroaryl, Phenyl-(CH₂)_p-R¹⁰, -(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂ oder für die
 Gruppe -NR⁸R⁹ steht, oder für ein- oder mehrfach, gleich oder
 verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-
 Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, -NH-(CH₂)_p-C₃-C₁₀-
 10 Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₂-C₆-Alkenyl,
 C₂-C₆-Alkinyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-
 Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-
 Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR⁸R⁹, -COR¹⁰,
 C₁-C₆-AlkylOAc, Carboxy, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl,
 15 -(CH₂)_p- C₃-C₁₂-Aryl, -(CH₂)_p- C₃-C₁₈-Heteroaryl, Phenyl-(CH₂)_p-
 R¹⁰, -(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂ oder mit der Gruppe -NR⁸R⁹ substituiertes
 C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl,
 C₃-C₁₂-Aryl oder C₃-C₁₈-Heteroaryl steht und das Phenyl, C₃-C₁₀-
 20 Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p- C₃-C₁₂-Aryl
 und -(CH₂)_p- C₃-C₁₈-Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder
 mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-
 Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃
 25 substituiert sein kann, und der Ring des C₃-C₁₀-Cycloalkyls und
 das C₁-C₁₀-Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere
 Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen
 sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im
 Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder
 mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein
 können,
 30 R⁴ für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₄-Alkyl steht,
 R⁶, R⁷, R⁸,
 R⁹, R¹⁰
 und R¹¹ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit

Hydroxy, Halogen, C₁-C₁₂-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, Cyano,
 C₁-C₆-Alkyl, -NH-(CH₂)_p-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl,
 C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₁-C₆-Alkoxy-
 C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-
 5 Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl),
 C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR⁸R⁹, -COR¹⁰, C₁-C₆-AlkylOAc, Carboxy,
 C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl, -(CH₂)_p-C₃-
 10 C₁₈-Heteroaryl, Phenyl-(CH₂)_p-R¹⁰, -(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂ oder mit der
 Gruppe -NR⁸R⁹ substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl,
 C₂-C₁₀-Alkinyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl oder C₃-C₁₈-
 15 Heteroaryl stehen und das Phenyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl und -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-
 Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
 20 verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy,
 oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann, und
 der Ring des C₃-C₁₀-Cycloalkyls und das C₁-C₁₀-Alkyl
 gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff
 und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder
 durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen
 25 sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche
 Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,
 m für 0 bis 8 steht und
 n und p für 0 bis 6 stehen, bedeuten,
 sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

25

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß Anspruch 1, in der
 A für Phenylen oder Thiophenylen steht,
 B für eine Bindung oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
 gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro,
 30 C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl,
 C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-
 C₁₂-Aryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl, Phenyl-(CH₂)_p-R¹⁰,
 -(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂, -(CH₂)_pSO₃R⁸ oder mit der Gruppe -NR⁸R⁹,
 -NR⁸COR⁹, -NR⁸CSR⁹, -NR⁸SOR⁹, -NR⁸SO₂R⁹,

	$-\text{NR}^8\text{CONR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{COOR}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{NH})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{CSNR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{SONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{COR}^8$, $-\text{CSR}^8$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_3\text{R}^8$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, $-\text{CSNR}^8\text{R}^9$, $-\text{SR}^8$ oder $-\text{CR}^8(\text{OH})\text{-R}^9$ substituiertes 5 $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkylen}$, $\text{C}_2\text{-C}_{12}\text{-Alkenylen}$, $\text{C}_2\text{-C}_{12}\text{-Alkinylen}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-}$ Cycloalkylen , $\text{C}_3\text{-C}_{12}\text{-Heterocycloalkylen}$, $\text{C}_3\text{-C}_{12}\text{-Arylen}$ oder $\text{C}_3\text{-}$ $\text{C}_{18}\text{-Heteroarylen}$ steht,
	X und Y jeweils unabhängig voneinander für Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe $-\text{NR}^{11}\text{-}$, $-\text{NR}^{11}(\text{CH}_2)\text{-}$, 10 $-\text{NR}^{11}\text{O}\text{-}$, $-\text{ONR}^{11}\text{-}$, $=\text{CR}^6\text{R}^7$, $=\text{C=O}$, $=\text{C=S}$, $=\text{SO}$, $=\text{SO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}\text{-}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{-}$, $-\text{S}(\text{O})\text{O}\text{-}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{-}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}\text{-}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{-}$, $-\text{CONR}^8\text{-}$, $-\text{N}(\text{COR}^8)\text{-}$, $-\text{N}(\text{COOR}^8)\text{-}$, $-\text{N}(\text{CONR}^8\text{R}^9)\text{-}$, $-\text{NR}^8\text{CO}\text{-}$, $-\text{OCONR}^8\text{-}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{O}\text{-}$, $-\text{CSNR}^8\text{-}$, $-\text{NR}^8\text{CS}\text{-}$, $-\text{OCSNR}^8\text{-}$, $-\text{NR}^8\text{CSO}\text{-}$, $-\text{SONR}^8\text{-}$, $-\text{NR}^8\text{SO}\text{-}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{-}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{COR}^8)\text{-}$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{-}$, 15 $-\text{NR}^8\text{CONR}^9\text{-}$, $-\text{NR}^8\text{CSNR}^9\text{-}$, $-\text{NR}^8\text{SONR}^9\text{-}$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{NR}^9\text{-}$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{-}$ oder $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{NR}^9\text{-}$ stehen,
	R^1 und R^5 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkinyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{12}\text{-Aryl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{18}\text{-Heteroaryl}$ oder für die Gruppe $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyloxy}$ - $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyloxy}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_3\text{-C}_{12}\text{-Aryl}$, 20 $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_3\text{-C}_{18}\text{-Heteroaryl}$, $\text{Phenyl}-(\text{CH}_2)_p\text{-R}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{PO}_3(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{NR}^8\text{CSR}^9$, $-\text{NR}^8\text{SOR}^9$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{COOR}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{NH})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{CSNR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{SONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{COR}^8$, 25 $-\text{CSR}^8$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N=CH-NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_3\text{R}^8$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, $-\text{CSNR}^8\text{R}^9$, $-\text{SR}^8$ oder $-\text{CR}^8(\text{OH})\text{-R}^9$ stehen, oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, Halogen, Phenyl oder mit der Gruppe $-\text{NR}^3\text{R}^4$ substituiertes 30 $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Alkinyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{12}\text{-Aryl}$ oder $\text{C}_3\text{-C}_{18}\text{-Heteroaryl}$ stehen und das Phenyl, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{12}\text{-Aryl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{18}\text{-Heteroaryl}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_3\text{-C}_{12}\text{-Aryl}$ und $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_3\text{-C}_{18}\text{-Heteroaryl}$ selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen,

		Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF ₃ oder -OCF ₃ substituiert sein kann, und der Ring des C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyls und das C ₁ -C ₁₀ -Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,
5	R ²	für Wasserstoff oder C ₁ -C ₁₀ -Alkyl steht,
10	R ³	für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, C ₁ -C ₁₀ -Alkyl, Halo-C ₁ -C ₁₀ -Alkyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkenyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkinyl, C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, C ₁ -C ₆ -Alkylthio, Amino, -NH-(CH ₂) _p -C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl, C ₁ -C ₆ -Hydroxyalkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy-C ₁ -C ₆ -Alkoxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl, -NHC ₁ -C ₆ -Alkyl, -N(C ₁ -C ₆ -Alkyl) ₂ , -SO(C ₁ -C ₆ -Alkyl), -SO ₂ (C ₁ -C ₆ -Alkyl), C ₁ -C ₆ -Alkanoyl, -CONR ⁸ R ⁹ , -COR ¹⁰ , C ₁ -C ₆ -AlkylOAc, Carboxy, C ₃ -C ₁₂ -Aryl, C ₃ -C ₁₈ -Heteroaryl, -(CH ₂) _p -C ₃ -C ₁₂ -Aryl, -(CH ₂) _p -C ₃ -C ₁₈ -Heteroaryl, Phenyl-(CH ₂) _p -R ¹⁰ , -(CH ₂) _p PO ₃ (R ¹⁰) ₂ oder für die Gruppe -NR ⁸ R ⁹ steht, oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, C ₁ -C ₆ -Alkylthio, Amino, Cyano, C ₁ -C ₆ -Alkyl, -NH-(CH ₂) _p -C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl, C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl, C ₁ -C ₆ -Hydroxyalkyl, C ₂ -C ₆ -Alkenyl, C ₂ -C ₆ -Alkinyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy-C ₁ -C ₆ -Alkoxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl, -NHC ₁ -C ₆ -Alkyl, -N(C ₁ -C ₆ -Alkyl) ₂ , -SO(C ₁ -C ₆ -Alkyl), -SO ₂ (C ₁ -C ₆ -Alkyl), C ₁ -C ₆ -Alkanoyl, -CONR ⁸ R ⁹ , -COR ¹⁰ , C ₁ -C ₆ -AlkylOAc, Carboxy, C ₃ -C ₁₂ -Aryl, C ₃ -C ₁₈ -Heteroaryl, -(CH ₂) _p -C ₃ -C ₁₂ -Aryl, -(CH ₂) _p -C ₃ -C ₁₈ -Heteroaryl, Phenyl-(CH ₂) _p -R ¹⁰ , -(CH ₂) _p PO ₃ (R ¹⁰) ₂ oder mit der Gruppe -NR ⁸ R ⁹ substituiertes C ₁ -C ₁₀ -Alkyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkenyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkinyl, C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl, C ₃ -C ₁₂ -Aryl oder C ₃ -C ₁₈ -Heteroaryl steht und das Phenyl, C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl, C ₃ -C ₁₂ -Aryl, C ₃ -C ₁₈ -Heteroaryl, -(CH ₂) _p -C ₃ -C ₁₂ -Aryl und -(CH ₂) _p -C ₃ -C ₁₈ -Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF ₃ oder -OCF ₃
15		
20		
25		
30		

substituiert sein kann, und der Ring des C₃-C₁₀-Cycloalkyls und das C₁-C₁₀-Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

R^4 für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₄-Alkyl steht,

$R^6, R^7, R^8,$

R^9, R^{10}

und R^{11}

gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₁₂-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, -NH-(CH₂)_p-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl,

15 C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₁-C₆-Alkoxy-
 C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-
 Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl),
 C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR⁸R⁹, -COR¹⁰, C₁-C₆-AlkyIOAc, Carboxy,
 C₁-C₆-Aryl, C₁-C₆-Heterocenyl, (CH₂)_n, C₁-C₆-Aryl-(CH₂)_n-C₁-

20 C_{18} -Heteroaryl, Phenyl- $(CH_2)_p$ - R^{10} , $-(CH_2)_pPO_3(R^{10})_2$ oder mit der Gruppe $-NR^8R^9$ substituiertes C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkinyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_3 - C_{12} -Aryl oder C_3 - C_{18} -

25 C₃-C₁₈-Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann, und der Ring des C₃-C₁₀-Cycloalkyls und das C₁-C₁₀-Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff,

30 Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere $=\text{C}=\text{O}$ Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

m für 0 bis 8 steht und
 n und p für 0 bis 6 stehen, bedeuten,
 sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

5 3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der

A für Phenylen oder Thiophenylen steht,
 B für eine Bindung oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
 gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-
 10 Hydroxyalkyl oder -(CH₂)_pSO₃R⁸ substituiertes C₁-C₁₂-Alkylen,
 C₃-C₈-Cycloalkylen oder C₃-C₁₂-Arylen steht,

X und Y jeweils unabhängig voneinander für Sauerstoff oder für die
 Gruppe -NR¹¹-, -NR¹¹(CH₂)-, -CONR⁸-, -SO₂NR⁸- oder
 -NR⁸CONR⁹- stehen,

15 R¹ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Nitro,
 C₁-C₆-Alkyl, oder für die -NR⁸R⁹, -C₁-C₆-Alkyloxy-C₁-C₆-Alkyloxy
 oder -S(O)₂NR⁸R⁹ stehen,

R² für Wasserstoff steht,

20 R³ für Wasserstoff, Halogen, Cyano, C₁-C₁₀-Alkyl oder -CONR⁸R⁹
 steht,

R⁴ für Wasserstoff steht,

R⁸,

R⁹

25 und R¹¹ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für C₁-C₁₀-
 Alkyl stehen,

m für 0 bis 4 steht und

p für 0 bis 6 steht, bedeuten,

sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

30 4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der

A für Phenylen steht,

B für eine Bindung oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
 gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-

Hydroxyalkyl oder $-(CH_2)SO_3R^8$ substituiertes C₁-C₁₂-Alkylen,
 Cyclohexylen oder Phenylen steht,
 X für Sauerstoff oder für die Gruppe -CONR⁸-, -SO₂NR⁸- oder
 -NR⁸CONR⁹- steht,
 5 Y für Sauerstoff oder für die Gruppe -NR¹¹- steht,
 R¹ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Amino,
 Halogen, Nitro, C₁-C₆-Alkyl, oder für die Gruppe -NR⁸R⁹, -C₁-C₆-
 Alkyloxy- C₁-C₆-Alkyloxy oder -S(O)₂NR⁸R⁹ stehen,
 R² für Wasserstoff steht,
 10 R³ für Wasserstoff, Halogen, Cyano, C₁-C₁₀-Alkyl, -CONR⁸R⁹ steht,
 R⁴ für Wasserstoff steht,
 R⁸, R⁹ und R¹¹ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für Methyl
 oder Isobutyl stehen,
 m für 0 bis 4 steht und
 15 p für 0 bis 6 steht, bedeuten,
 sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, in
 der

20 A für Phenylen steht,
 B für eine Bindung oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach,
 gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Hydroxyalkyl oder
 -(CH₂)SO₃R⁸ substituiertes C₁-C₁₂-Alkylen steht,
 X für Sauerstoff oder für die Gruppe -SO₂NR⁸- oder -NR⁸CONR⁹-
 25 steht,
 Y für die Gruppe -NR¹¹- steht,
 R¹ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Amino,
 Halogen, Nitro oder für die Gruppe -S(O)₂NR⁸R⁹ stehen,
 R² für Wasserstoff steht,
 30 R³ für Halogen oder Cyano steht,
 R⁴ für Wasserstoff steht,
 R⁸, R⁹ und R¹¹ jeweils für Wasserstoff stehen und
 m für 0 bis 4 steht, bedeuten,
 sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der

A für Thiophenylen steht,
5 B für eine Bindung oder für C₁-C₁₂-Alkylen steht,

X für die Gruppe -SO₂NR⁸- steht,

Y für die Gruppe -NR¹¹- steht,

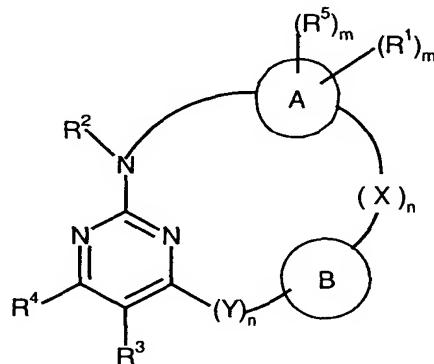
R³ für Halogen steht,

R¹, R², R⁴, R⁵ R⁸, R⁹ und R¹¹ jeweils für Wasserstoff stehen,

10 m für 0 bis 2 steht, bedeuten,

sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel I



15

(I),

in der

A für C₃-C₁₂-Arylen oder C₃-C₁₈-Heteroarylen steht,

B für eine Bindung oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach,

20 gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Cyano, Nitro, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl, Phenyl-(CH₂)_p-R¹⁰, -(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂ oder mit der Gruppe -NR⁸R⁹, -NR⁸COR⁹, -NR⁸CSR⁹,

25 -NR⁸SOR⁹, -NR⁸SO₂R⁹, -NR⁸CONR⁸R⁹, -NR⁸COOR⁹,

-NR⁸C(NH)NR⁹R¹⁰, -NR⁸CSNR⁹R¹⁰, -NR⁸SONR⁹R¹⁰,

-NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰, -COR⁸, -CSR⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸,

		$-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_3\text{R}^8$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, $-\text{CSNR}^8\text{R}^9$, $-\text{SR}^8$ oder $-\text{CR}^8(\text{OH})\text{-R}^9$ substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkylen}$, $\text{C}_2\text{-C}_{12}\text{-}$ Alkenylen , $\text{C}_2\text{-C}_{12}\text{-Alkinylen}$, $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkylen}$, $\text{C}_3\text{-C}_{12}\text{-}$ $\text{Heterocycloalkylen}$, $\text{C}_3\text{-C}_{12}\text{-Arylen}$ oder $\text{C}_3\text{-C}_{18}\text{-Heteroaryl}$
5		steht,
	X und Y	jeweils unabhängig voneinander für Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe $=\text{NR}^{11}$, $-\text{NR}^{11}\text{O}-$, $-\text{ONR}^{11}-$, $=\text{CR}^6\text{R}^7$, $=\text{C=O}$, $=\text{C=S}$, $=\text{SO}$, $=\text{SO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OS}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}-$, $-\text{OS}(\text{O})_2-$, $-\text{CONR}^8-$, $-\text{NR}^8\text{CO}-$, $-\text{OCONR}^8-$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{CSNR}^8-$, $-\text{NR}^8\text{CS}-$, $-\text{OCSNR}^8-$, $-\text{NR}^8\text{CSO}-$, $-\text{SONR}^8-$, $-\text{NR}^8\text{SO}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8-$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^8\text{CONR}^9-$, $-\text{NR}^8\text{CSNR}^9-$, $-\text{NR}^8\text{SONR}^9-$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{NR}^9-$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^9-$ oder $-\text{NR}^8\text{C}(\text{S})\text{NR}^9-$ stehen,
10	R ¹ und R ⁵	jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkinyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{12}\text{-Aryl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{18}\text{-Heteroaryl}$ oder für die Gruppe $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_3\text{-C}_{12}\text{-Aryl}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_3\text{-C}_{18}\text{-Heteroaryl}$, Phenyl- $(\text{CH}_2)_p\text{-R}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{PO}_3(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{NR}^8\text{CSR}^9$, $-\text{NR}^8\text{SOR}^9$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{COOR}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{NH})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{CSNR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{SONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{COR}^8$, $-\text{CSR}^8$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_3\text{R}^8$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, $-\text{CSNR}^8\text{R}^9$, $-\text{SR}^8$ oder $-\text{CR}^8(\text{OH})\text{-R}^9$ stehen, oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, Halogen, Phenyl oder mit der Gruppe $-\text{NR}^3\text{R}^4$ substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Alkinyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{12}\text{-Aryl}$ oder $\text{C}_3\text{-C}_{18}\text{-Heteroaryl}$ stehen und das Phenyl, $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{12}\text{-Aryl}$, $\text{C}_3\text{-C}_{18}\text{-Heteroaryl}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_3\text{-C}_{12}\text{-Aryl}$ und $-(\text{CH}_2)_p\text{-C}_3\text{-C}_{18}\text{-Heteroaryl}$ selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, oder mit der Gruppe $-\text{CF}_3$ oder $-\text{OCF}_3$ substituiert sein kann, und der Ring des $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyls}$ und das $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$ gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere $=\text{C=O}$ Gruppen im
15		
20		
25		
30		

Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

5 R^2 für Wasserstoff oder C_1 - C_{10} -Alkyl steht,

5 R^3 für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, C_1 - C_{10} -Alkyl, Halo- C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2 - C_{10} -Alkinyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, Hydroxy, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylthio, Amino, $-NH-(CH_2)_p-C_3-C_{10}$ -Cycloalkyl, C_1 - C_6 -Hydroxyalkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkoxy- C_1 - C_6 -Alkyl, $-NHC_1-C_6$ -Alkyl, $-N(C_1-C_6$ -Alkyl) $_2$, $-SO(C_1-C_6$ -Alkyl), $-SO_2(C_1-C_6$ -Alkyl), C_1 - C_6 -Alkanoyl, $-CONR^8R^9$, $-COR^{10}$, C_1 - C_6 -AlkylOAc, Carboxy, C_3 - C_{12} -Aryl, C_3-C_{18} -Heteroaryl, $-(CH_2)_p-C_3-C_{12}$ -Aryl, $-(CH_2)_p-C_3-C_{18}$ -Heteroaryl, Phenyl- $(CH_2)_p-R^{10}$, $-(CH_2)_pPO_3(R^{10})_2$ oder für die Gruppe $-NR^8R^9$ steht,

15 oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylthio, Amino, Cyano, C_1-C_6 -Alkyl, $-NH-(CH_2)_p-C_3-C_{10}$ -Cycloalkyl, C_3-C_{10} -Cycloalkyl, C_1-C_6 -Hydroxyalkyl, C_2-C_6 -Alkenyl, C_2-C_6 -Alkinyl, C_1-C_6 -Alkoxy- C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy- C_1-C_6 -Alkoxy- C_1-C_6 -Alkyl, $-NHC_1-C_6$ -Alkyl, $-N(C_1-C_6$ -Alkyl) $_2$, $-SO(C_1-C_6$ -Alkyl), $-SO_2(C_1-C_6$ -Alkyl), C_1-C_6 -Alkanoyl, $-CONR^8R^9$, $-COR^{10}$, C_1-C_6 -AlkylOAc, Carboxy, C_3-C_{12} -Aryl, C_3-C_{18} -Heteroaryl, $-(CH_2)_p-C_3-C_{12}$ -Aryl, $-(CH_2)_p-C_3-C_{18}$ -Heteroaryl, Phenyl- $(CH_2)_p-R^{10}$, $-(CH_2)_pPO_3(R^{10})_2$ oder mit der Gruppe $-NR^8R^9$ substituiertes C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl, C_2-C_{10} -Alkinyl, C_3-C_{10} -Cycloalkyl, C_3-C_{12} -Aryl oder C_3-C_{18} -Heteroaryl steht und das Phenyl, C_3-C_{10} -Cycloalkyl, C_3-C_{12} -Aryl, C_3-C_{18} -Heteroaryl, $-(CH_2)_p-C_3-C_{12}$ -Aryl und $-(CH_2)_p-C_3-C_{18}$ -Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, oder mit der Gruppe $-CF_3$ oder $-OCF_3$ substituiert sein kann, und der Ring des C_3-C_{10} -Cycloalkyls und das C_1-C_{10} -Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere $=C=O$ Gruppen im Ring unterbrochen

sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

R⁴

für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₄-Alkyl steht,

R⁶, R⁷, R⁸,

R⁹, R¹⁰

und R¹¹

jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₁₂-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, -NH-(CH₂)_p-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₁-C₆-Hydroxyalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR⁸R⁹, -COR¹⁰, C₁-C₆-AlkylOAc, Carboxy, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl, Phenyl-(CH₂)_p-R¹⁰, -(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂ oder mit der Gruppe -NR⁸R⁹ substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl oder C₃-C₁₈-Heteroaryl stehen und das Phenyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Aryl, C₃-C₁₈-Heteroaryl, -(CH₂)_p-C₃-C₁₂-Aryl und -(CH₂)_p-C₃-C₁₈-Heteroaryl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann, und der Ring des C₃-C₁₀-Cycloalkyls und das C₁-C₁₀-Alkyl gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

m

für 0 bis 8 steht und

30 n und p für 0 bis 6 steht, bedeuten,

sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß Anspruch 7, in der

A für Phenylen oder Thiophenylen steht,

B für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Hydroxyalkyl substituiertes C₁-C₁₂-Alkylen steht,

5 X und Y jeweils unabhängig voneinander für Sauerstoff oder für die Gruppe =NR¹¹, -NR⁸CO-, -CONR⁸-, -SO₂NR⁸- oder -NR⁸SO₂- stehen,

R¹ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für die Gruppe -SO₂NR⁸R⁹ stehen,

10 R² für Wasserstoff steht,

R³ für Wasserstoff, Halogen, Cyano, C₁-C₁₀-Alkyl oder für die Gruppe -CONR⁸R⁹ steht,

R⁴ für Wasserstoff steht,

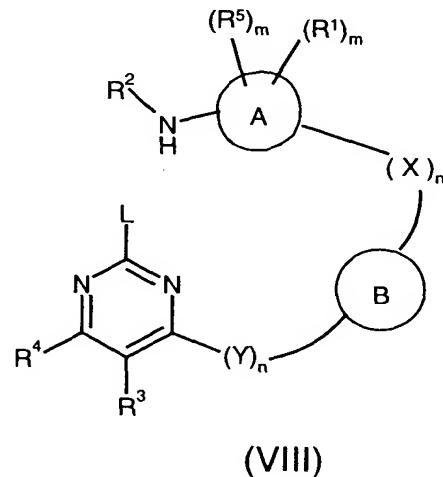
R⁸ und R¹¹ für Wasserstoff stehen,

15 R⁹ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl steht,

m für 0 bis 8 steht und

n für 0 bis 6 steht, bedeuten,
sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

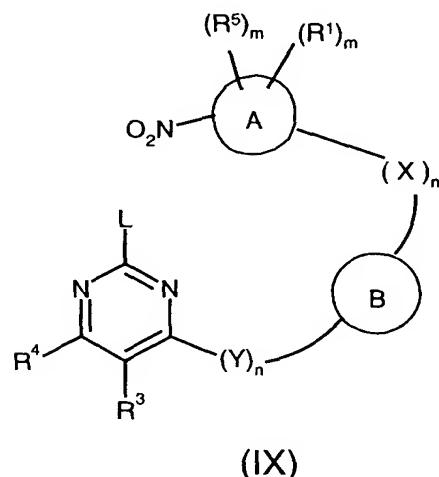
9. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der
20 allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man entweder
a) Verbindungen der allgemeinen Formel VIII



in der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X, Y, A, B, m und n die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und L für eine Abgangsgruppe steht, mit einer geeigneten Säure zu Verbindungen der allgemeinen Formel I zyclisiert,

5

b) den acyclischen Vorläufer der allgemeinen Formel (IX)

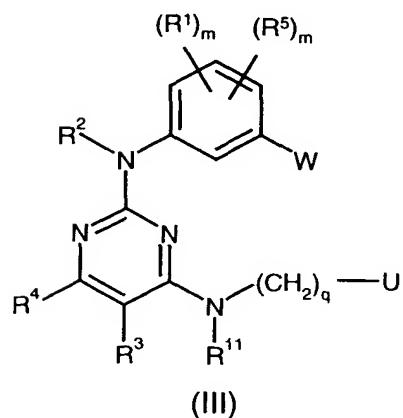
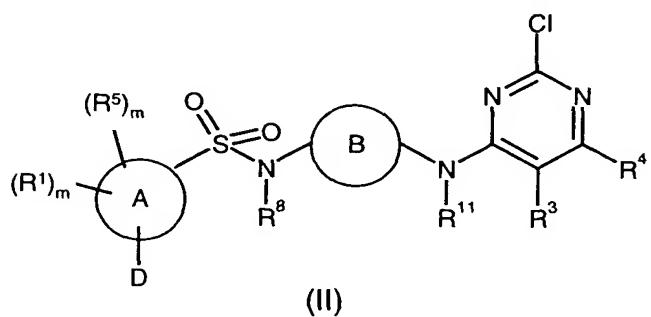


10

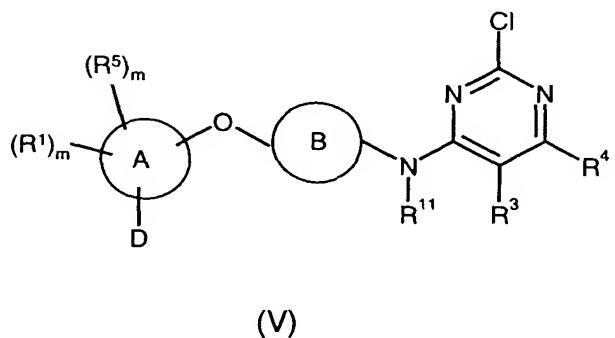
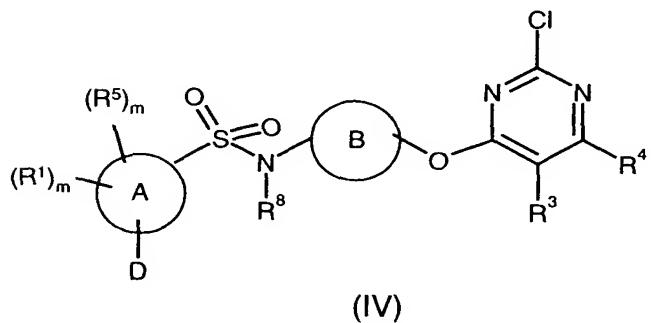
in der in der R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , X, Y, A, B, m und n die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und L für eine Abgangsgruppe steht, in einem geeigneten Lösungsmittel und einem geeignete Reduktionsmittel bei 0 °C bis Reflux zunächst zum Amin reduziert und anschließend das intermediär gebildete Amin zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I zyclisiert.

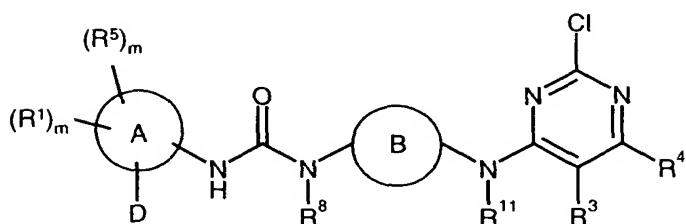
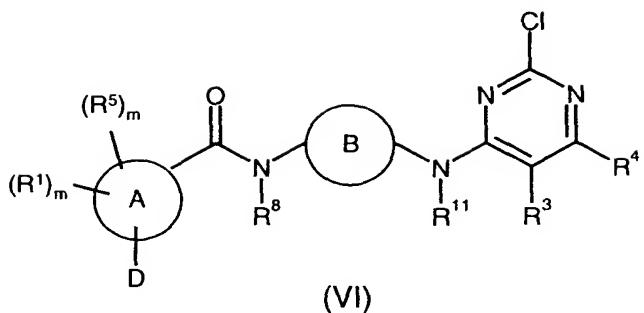
20

10. Verbindungen der allgemeinen Formeln (II), (III), (IV), (V), (VI) oder (VII)



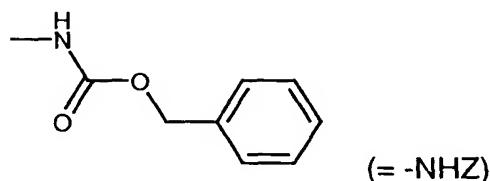
5





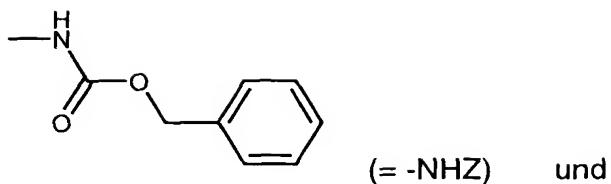
oder (VII)

5 in denen $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^8, R^{11}$, A, B und m die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und D für $-\text{NH}_2$, $-\text{NAc}$ oder $-\text{NO}_2$, q für 1 bis 12, U für die Gruppe $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{C}_1\text{C}_6\text{-Alkyl}$, $-\text{SO}_2\text{Cl}$, $-\text{SO}_2\text{F}$, $-\text{SO}_3\text{H}$ oder



10 und W für die Gruppe $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{C}_1\text{C}_6\text{-Alkyl}$, $-\text{SO}_2\text{Cl}$, $-\text{SO}_2\text{F}$, $-\text{SO}_3\text{H}$ steht,
15 sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

11. Verbindungen der allgemeinen Formel (II), (III), (IV), (V), (VI) oder (VII) gemäß Anspruch 10, in denen
A für Phenyle oder Thiophenyle steht und
20 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^8, R^{11}$ und m die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und D für $-\text{NH}_2$, $-\text{NAc}$ oder $-\text{NO}_2$, q für 1 bis 12, U für die Gruppe $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{C}_1\text{C}_6\text{-Alkyl}$, $-\text{SO}_2\text{Cl}$, $-\text{SO}_2\text{F}$, $-\text{SO}_3\text{H}$ oder



W für die Gruppe -OH -OH, -CO₂H, -CO₂-C₁-C₆-Alkyl, -SO₂Cl, -SO₂F oder -SO₃H steht,
sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

5 12. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs, Angiofibroma, Arthritis, Augenerkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Alopezie und

10 Mukositis, Crohn-Krankheit, Endometriose, fibrotische Erkrankungen, Hämangioma, kardiovaskulären Erkrankungen, infektiösen Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronischen und akuten neurodegenerativen Erkrankungen, sowie von Verletzungen des Nervengewebes, viralen Infektionen, zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, als Immunsuppressiva, zur Unterstützung der narbenfreien Wundheilung, bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis.

15 13. Verwendung gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass unter Krebs solide Tumoren, Tumor- oder Metastasenwachstum, Kaposi Sarkom, Morbus Hodgkin und Leukämie, unter Arthritis, rheumatoide Arthritis, unter Augenerkrankungen, diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom,

20 unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Alopezie und Multiple Sklerose, unter fibrotische Erkrankungen, Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, unter infektiösen Erkrankungen durch unizelluläre Parasiten hervorgerufene Erkrankungen,

25 unter kardiovaskulären Erkrankungen Stenosen, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Arteriosklerosen und Restenosen, unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, diabetische

Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, unter chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's Erkrankung, amyotrophe Lateralsklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und

5 Alzheimer'sche Erkrankung,

unter akut neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und Neurotraumata,

und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B oder C, und HIV Erkrankungen zu verstehen sind.

10

14. Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung gemäß einer der Ansprüche 1 bis 8 enthalten.

15. Arzneimittel gemäß Anspruch 14, zur Behandlung Krebs, Angiofibroma, Arthritis, Augenerkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Alopezie und Mukositis, Crohn-Krankheit, Endometriose, fibrotische Erkrankungen, Hämangioma, kardiovaskulären Erkrankungen, infektiösen Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronischen und akuten neurodegenerativen Erkrankungen, sowie von Verletzungen des Nervengewebes, und viralen Infektionen und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, und als Immunsuppressiva, und zur Unterstützung der narbenfreien Wundheilung, und bei Altersflecken und bei

25 Kontaktdermatitis.

16. Arzneimittel zur Verwendung gemäß Anspruch 15, wobei unter Krebs solide Tumoren, Tumor- oder Metastasenwachstum, Kaposi Sarkom, Morbus Hodgkin und Leukämie,

30 unter Arthritis, rheumatoide Arthritis, unter Augenerkrankungen, diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Alopezie und Multiple Sklerose, unter fibrotische Erkrankungen, Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose,

unter infektiösen Erkrankungen durch unizelluläre Parasiten hervorgerufene Erkrankungen,

unter kardiovaskulären Erkrankungen Stenosen, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Arteriosklerosen und Restenosen,

5 unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie,

10 unter chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's Erkrankung, amyotrophe Lateralsklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung,

15 unter akut neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und Neurotraumata,

und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B oder C, und HIV Erkrankungen zu verstehen sind.

17. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 und Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 14 bis 16 mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.

18. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I und der pharmazeutischen Mitteln, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 und 14, als Inhibitoren der Zyklin-abhängigen Kinasen.

19. Verwendung gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Kinase CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 oder CDK9 ist.

20. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I und der pharmazeutischen Mittel, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 und 14 als Inhibitoren der Glycogen-Synthase-Kinase (GSK-3 β).

21. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I und der pharmazeutischen Mitteln, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 und 14, als Inhibitoren der VEGF-Rezeptortyrosinkinasen.

22. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I und der pharmazeutischen Mitteln, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 und 14, als Inhibitoren der Zyklin-abhängigen Kinasen und der VEGF-Rezeptortyrosinkinasen.

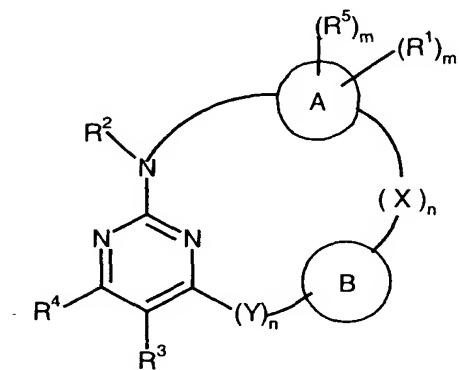
5

23. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, in Form eines pharmazeutischen Präparates für die enterale, parenterale und orale Applikation.

10

Zusammenfassung

Es werden makrozyklische Pyrimidinderivate der allgemeinen Formel I



5

(I),

in der R¹ bis R⁵, X, Y, A, B, m und n die in der Beschreibung enthaltenen Bedeutungen haben, als Inhibitoren der Zyklin-abhängigen Kinase, deren Verfahren zur Herstellung sowie deren Verwendung als Medikament zur Behandlung

10 verschiedene Erkrankungen beschrieben.

15